UNIVERSITE de LIMOGES Faculté de Médecine

ANNEE 1997



THESE Nº 135/1

L'INTOXICATION AIGUE PAR LE PARACETAMOL



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1997

par

Pascal ROUSSANNE

né le 9 décembre 1965 à Jallieu (Isère)

EXAMINATEURS de la THESE

| Monsieur le Professeur DUMONT | PRESIDENT |
|----------------------------------|---------------|
| Monsieur le Professeur PIVA | JUGE |
| Monsieur le Professeur SAUTEREAU | JUGE |
| Monsieur le Docteur DEBORD | |
| Monsieur le Docteur BRULÉ | MEMBRE INVITE |
| Monsieur le Docteur MAROUET | MEMBRE INVITE |

UNIVERSITE de LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1997

THESE Nº 35

L'INTOXICATION AIGUE PAR LE PARACETAMOL



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1997

par

Pascal ROUSSANNE

né le 9 décembre 1965 à Jallieu (Isère)

EXAMINATEURS de la THESE

| Monsieur le Professeur DUMONT | PRESIDENT |
|----------------------------------|---------------|
| Monsieur le Professeur PIVA | JUGE |
| Monsieur le Professeur SAUTEREAU | JUGE |
| Monsieur le Docteur DEBORD | JUGE |
| Monsieur le Docteur BRULÉ | MEMBRE INVITE |
| Monsieur le Docteur MAROUET | MEMBRE INVITE |

UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)

OPHTALMOLOGIE

ALAIN Luc (C.S)

CHIRURGIE INFANTILE

ALDIGIER Jean-Claude

NEPHROLOGIE

ARCHAMBEAUD Françoise

MEDECINE INTERNE B

ARNAUD Jean-Paul (C.S) BARTHE Dominique (C.S) CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

BAUDET Jean (C.S)

HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE

BENSAID Julien (C.S)

CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE

BERNARD Philippe

DERMATOLOGIE

BERTIN Philippe BESSEDE Jean-Pierre THERAPEUTIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

BONNAUD François (C.S)

PNEUMOLOGIE

DERMATOLOGIE

BONNETBLANC Jean-Marie (C.S) BORDESSOULE Dominique (C.S)

HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

BOULESTEIX Jean (C.S)

PEDIATRIE

BOUQUIER Jean-José

CLINIQUE DE PEDIATRIE

BOUTROS-TONI Fernand

BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE

BRETON Jean-Christian (C.S)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

CAIX Michel

ANATOMIE

CATANZANO Gilbert (C.S)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

CHASSAIN Albert

PHYSIOLOGIE

CHRISTIDES Constantin

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

COGNE Michel

IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre (C.S)

UROLOGIE

CUBERTAFOND Pierre (C.S)

CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE

DARDE Marie-Laure (C.S) DE LUMLEY WOODYEAR

PARASITOLOGIE PEDIATRIE

Lionel (C.S)

DENIS François (C.S) DESCOTTES Bernard (C.S) **BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE** ANATOMIE

DUDOGNON Pierre

DUMAS Jean-Philippe

REEDUCATION FONCTIONNELLE

DUMAS Michel (C.S)

UROLOGIE **NEUROLOGIE**

DUMONT Daniel

MEDECINE DU TRAVAIL

DUPUY Jean-Paul (C.S)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

FEISS Pierre (C.S)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain

CHIRURGIE DIGESTIVE **PEDOPSYCHIATRIE**

GAROUX Roger (C.S) **GASTINNE** Hervé

REANIMATION MEDICALE REANIMATION MEDICALE

GAY Roger (C.S) **GERMOUTY** Jean

PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE

HUGON Jacques

HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE REEDUCATION FONCTIONNELLE

LABROUSSE Claude (C.S) LABROUSSE François

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LASKAR Marc (C.S) LAUBIE Bernard (C.S) LEGER Jean-Marie (C.S) CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES

PSYCHIATRIE D'ADULTES

LEROUX-ROBERT Claude (C.S)

NEPHROLOGIE CLINIQUE MEDICALE

LIOZON Frédéric **MELLONI** Boris MENIER Robert (C.S)

PNEUMOLOGIE PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE

MERLE Louis MOREAU Jean-Jacques (C.S)

NEUROCHIRURGIE CHIRURGIE INFANTILE

MOULIES Dominique

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

NATHAN-DENIZOT Nathalie **OUTREQUIN Gérard**

ANATOMIE

PECOUT Claude (C.S)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

PERDRISOT Rémy

BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE

PILLEGAND Bernard (C.S)

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

PIVA Claude (C.S)

MEDECINE LEGALE

PRALORAN Vincent (C.S) RAVON Robert (C.S)

HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

RIGAUD Michel

NEUROCHIRURGIE

ROUSSEAU Jacques (C.S)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE

SAUTEREAU Denis SAUVAGE Jean-Pierre (C.S) HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

TABASTE Jean-Louis (C.S)

GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

TREVES Richard (C.S) TUBIANA-MATHIEU Nicole RHUMATOLOGIE **CANCEROLOGIE**

VALLAT Jean-Michel

NEUROLOGIE ANATOMIE

VALLEIX Denis VANDROUX Jean-Claude (C.S)

BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE

VIDAL Elisabeth (C.S)

MEDECINE INTERNE

WEINBRECK Pierre (C.S)

MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A mon Père,

A ma Mère,

A mon Frère,

Soyez ici remerciés de votre éternel dévouement. Avec toute mon affection, je vous dédie ce travail.

A toute ma Famille, A tous mes Amis,

Recevez ici ma respectueuse gratitude.

A notre maître et Président de thèse Monsieur le Professeur Daniel DUMONT, Professeur des Universités de Médecine du Travail, Médecin des Hôpitaux

> Monsieur, nous sommes heureux de témoigner ici notre sincère reconnaissance pour nous avoir confié un sujet qui vous tenait à cœur. Avec infiniment de compétence et de sollicitude vous nous avez guidé et encouragé dans la réalisation de cette thèse en nous faisant profiter de vos larges connaissances médicales et scientifiques. Toujours avec beaucoup d'efficacité et de gentillesse, vous nous avez conseillé et, bien que sollicité par de nombreuses tâches, vous avez pris le temps de nous écouter et de nous aider. Nous vous assurons, Monsieur, de notre sincère et très respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Claude PIVA, Professeur des Universités de Médecine Légale, Médecin des Hôpitaux, Chef de Service des Urgences du CHRU de Limoges, Doyen de la Faculté de Médecine de Limoges

Monsieur, nous tenons à vous exprimer nos profonds remerciements pour la confiance que vous nous avez accordée depuis notre intégration à la Faculté de Médecine. Votre permanente intégrité ainsi que la qualité des relations humaines que vous vous employez à faire régner dans votre service forcent notre admiration et notre respect. Votre présence dans ce jury de thèse est pour nous un plaisir et un honneur. Soyez assuré, Monsieur, de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU, Professeur des Universités d'Hépato-Gastro-Entérologie, Praticien hospitalier

Monsieur, nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Nous souhaitons rendre hommage à vos exceptionnelles qualités humaines et à la qualité exemplaire de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.

A Monsieur Jean DEBORD, Assistant à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Limoges, Attaché du service de Pharmacologie du CHRU de Limoges

Monsieur, votre collaboration nous a été particulièrement précieuse. Vous nous avez gentiment fait profiter de vos compétences scientifiques. Veuillez trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur Jean-Pierre BRULE, Médecin généraliste

Monsieur, nous tenons à vous exprimer notre profond respect ainsi que notre admiration devant votre dévouement et votre sagesse quotidienne. Soyez remercié de la confiance que vous avez bien voulu nous prodiguer et recevez ici le témoignage de notre sincère amitié.

A Monsieur Pierre MARQUET, Praticien hospitalier, Directeur Adjoint du service de Toxicologie et Pharmacologie du CHRU de Limoges

> Monsieur, qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre sincère reconnaissance et notre respectueuse considération. Avec beaucoup d'efficacité vous nous avez conseillé en nous faisant profiter de connaissances médicales et de votre expérience scientifique. Soyez assuré, Monsieur, de notre respectueuse gratitude.

PLAN

INTRODUCTION

I. LE PARACETAMOL

- I.A. GENERALITES
- I.B. HISTORIQUE
- I.C. STRUCTURE CHIMIQUE
- I.D. PRESENTATION
 - I.D.1. PARACETAMOL SEUL
 - I.D.2. PARACETAMOL EN ASSOCIATION
- I.E. PHARMACOCINETIQUE
 - I.E.1.1. Modalités de l'absorption digestive
 - I.E.1.2. Facteurs modifiant l'absorption digestive
 - I.E.1.3. biodisponibilité
 - I.E.2. DISTRIBUTION
 - I.E.2.1. Fixation aux protéines plasmatiques
 - I.E.2.2. Diffusion tissulaire
 - I.E.2.3. Volume de distribution
 - I.E.3. METABOLISME
 - I.E.4. ELIMINATION
 - I.E.4.1. Excrétion rénale du produit inchangé
 - I.E.4.2. Autres voies d'excrétion
 - I.E.4.3. Excretion des métabolites
 - I.E.4.4. Clairance
- I.F. PHARMACODYNAMIE
- I.G. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
- I.H. INFLUENCE DE L'AGE ET DU SEXE
- I.I. PARACETAMOL ET GYNECO-OBSTETRIQUE
- I.J. INCIDENTS ET ACCIDENTS
- I.K. CONTRE-INDICATIONS

II. L'INTOXICATION AIGUE PAR LE PARACETAMOL

- II.A. HISTORIQUE-GENERALITES
- II.B. ORIGINE DE L'INTOXICATION, CHOIX DU TOXIQUE
- II.C. TOXICOCINETIQUE
 - II.C.1. ABSORPTION
 - II.C.1.1. Facteurs modifiant l'absorption digestive
 - II.C.1.2. Biodisponibilité
 - II.C.2. DISTRIBUTION
 - II.C.2.1. Fixation aux protéines plasmatiques
 - II.C.2.2. Facteurs de variations
 - II.C.3. BIOTRANSFORMATIONS
 - II.C.3.1. Rôle du glutathion dans la détoxication
 - II.C.3.1.1. Introduction
 - II.C.3.1.2. Biosynthèse du glutathion
 - II.C.3.1.3. Fonctions biologiques du GSH
 - II.C.3.1.4. Les glutathions-transférases
 - II.C.3.1.5. Fonction de détoxication du glutathion
 - II.C.4. ELIMINATION
 - II.C.4.1. Clairance
- II.D. TOXICODYNAMIE
 - II.D. 1. MECANISME D'ACTION TOXIQUE
 - II.D.2. RELATIONS DOSE-EFFETS
 - II.D.3. EVALUATION DU RISQUE HEPATOTOXIQUE
 - II.D.4. TECHNIQUES DE DOSAGE
 - II.D.5. ORGANES CIBLES
 - II.D.5.1. Hépatotoxicité

```
II.D.5.2. Néphrotoxicité
```

II.D.5.3. Cardiotoxicité

II.D.5.4. Pancréatite

II.D.6. FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICODYNAMIE

II.E. L'INTOXICATION AIGUE : ASPECTS CLINIQUES

II.E.1. INTRODUCTION

II.E.1.1. Signes cliniques

II.E.1.2. Signes biologiques

II.E.2. FORMES CLINIQUES

II.E.2.1. Formes mineures

II.E.2.2. Formes movennes

II.E.2.3. Formes graves

II.E.3. ELEMENTS DE SURVEILLANCE

II.E.4. CAS PARTICULIERS

II.E.4.1. Chez l'enfant

II.E.4.2. Chez la femme enceinte

II.E.4.3. Surdosage prolongé

II.E.5. FACTEURS PRONOSTIQUES

II.E.6. EVOLUTION

III. TRAITEMENT DE L'INTOXICATION AIGUE AU PARACETAMOL

III.A. INTRODUCTION-PRINCIPES GENERAUX

III.B. MOYENS THERAPEUTIQUES

III.B.1. TRAITEMENT EVACUATEUR

III.B.2. EPURATION DIGESTIVE

III.B.3. ANTIDOTES

III.B.3.1. Introduction

III.B.3.2. La pénicillamine

III.B.3.3. La cystéamine

III.B.3.4. La méthionine

III.B.3.5. La cimétidine

III.B.3.6. La N.A.C

III.B.3.6.1. Introduction

III.B.3.6.2. Protocole per os

III.B.3.6.2.1 Description

III.B.3.6.2.2 Avantages

III.B.3.6.2.3 Inconvénients

III.B.3.6.3. Protocoles IV

III.B.3.6.3.1 Description

III.B.3.6.3.2 Avantages

III.B.3.6.3.3 Inconvénients

III.B.3.6.4. Conclusion sur les protocoles actuels de N.A.C

III.B.3.7. Conclusion sur les antidotes

III.B.4. TRANSPLANTATION HEPATIQUE

III.C. CONCLUSION

IV. ETUDE D'UN NOUVEAU PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DE LA N.A.C I.V

IV.A. INTRODUCTION

IV.B. LA N.A.C

IV.B.1. HISTORIQUE-GENERALITES

IV.B.1.1. Propriétés

IV.B.2. PHARMACOCINETIQUE

IV.B.2.1. Distribution

IV.B.2.1.1. Fixation aux protéines plasmatiques

IV.B.2.1.2. Facteurs de variation

IV.B.2.2. Biotransformations

IV.B.2.3. Elimination

IV.B.2.3.1. Excrétion rénale du produit inchangé

IV.B.2.3.2. Autres voies d'excrétion

IV.B.2.3.3, Clairance

IV.C. NOUVEAU PROTOCOLE DE TRAITEMENT PROPOSE

```
IV.C.1. HISTORIOUE-GENERALITES
```

IV.C.2. CHOIX DE LA VOIE D'APPORT

IV.C.3. CHOIX DU MOMENT DE L'APPORT

IV.C.4. LE PROTOCOLE

IV.C.5. VERIFICATION DES TAUX DE N.A.C REALISES A PARTIR DU PROTOCOLE

IV.C.6. METHODE DE DOSAGE DE LA N.A.C

IV.C.6.1. Principe

IV.C.6.2. Matériel et méthode

IV.C.6.3. Performance de la technique

IV.C.7. PHARMACOCINETIQUE

IV.D. CAS CLINIQUES

IV.D.1. CAS Nº1

IV.D.2. CAS Nº2

IV.D.3. CAS N°3

IV.D.4. CAS Nº4

IV.D.5. CAS N°5

IV.D.6. CAS Nº6

IV.D.7. CAS N°7

IV.E. DONNEES CINETIQUES DES CAS N°1, N°2, N°4, N°5

IV.F. DISCUSSION

IV.F.1. COMMENTAIRE DES CAS

IV.F.1.1. Premier cas

IV.F.1.2. Deuxième cas

IV.F.1.3. Troisième cas

IV.F.1.4. Quatrième cas

IV.F.1.5. Cinquième cas

IV.F.1.6. Sixième cas

IV.F.1.7. Septième cas

IV.F.2. CONSIDERATIONS GENERALES

IV.F.2.1. A propos de la prise en charge

IV.F.2.2. A propos des modalités du protocole

IV.F.2.3. A propos de l'efficacité de la méthode

IV.F.2.4. Algorhytme de prise en charge

V. CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

TABLE DES MATI7RES

INTRODUCTION

Le paracétamol, est de nos jours un antalgique-antipyrétique très largement distribué, qui fait partie de la liste des médicaments essentiels préconisés par l'OMS.

C'est le premier analgésique mondial depuis la fin des années 80. Dans les pays anglo-saxons ou nordiques c'est le premier antalgique-antipyrétique prescrit, loin devant l'aspirine.

Du fait de la multiplicité des formes commerciales et galéniques, et de la facilité de se procurer cette molécule en pharmacie, ceci le plus souvent sans ordonnance, voire en grandes surfaces dans certains pays, et du fait de son innocuité et de son absence d'interactions avec les autres médicaments aux doses thérapeutiques, les intoxications aiguës qu'elles soient volontaires ou accidentelles, sont de plus en plus nombreuses.

Le plus utilisé des antidotes spécifiques, la N-acétylcystéine (N.A.C), doit être administré, selon un protocole bien établi dans les heures suivant l'intoxication.

Un nouveau protocole d'apport de la N.A.C a été élaboré à partir des données pharmacocinétiques connues de cette substance.

Un des buts de cette étude, a été de vérifier la valeur protectrice d'un apport intraveineux (I.V) mesuré de cet antidote.

Un autre but fondamental, était de limiter les effets adverses de la N.A.C, survenant à la suite de l'utilisation d'une dose de charge initiale apparaissant comme excessive.

Un autre but a été de mesurer les taux plasmatiques de N.A.C effectivement atteints à la suite de ce type d'apport.

I.LE PARACETAMOL

I.A.GENERALITES

Le paracétamol ou N-acétyl-para-amino-phénol ou 4-hydroxy-acétanilide, est un dérivé du para-aminophénol et c'est le métabolite principal de la phéN.A.Cétine et de l'acétanilide, deux molécules dérivées de l'aniline.

C'est un analgésique non morphinique, antipyrétique, cliniquement dénué d'activité anti-inflammatoire

Le respect des posologies habituelles, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, de même que le respect de ses rares contre-indications, font à l'évidence du paracétamol l'antalgique qui présente le meilleur rapport efficacité-tolérance.

Le paracétamol est avec les morphino-mimétiques le seul antalgique qui possède un antidote.

I.B.HISTORIQUE

(PRESCOTT L.F., 1983; JACKSON C.H. et coll., 1984; MAKIN A.J. et coll., 1994).

C'est en 1886 à STRASBOURG, que deux médecins français VON CAHN et HEPP, qui étudiaient l'effet du naphtalène sur les parasitoses intestinales, et à qui on a fourni par erreur de l'acétanilide, ont découvert ses propriétés antipyrétiques puissantes.

Cette découverte va susciter l'étude des dérivés de l'aniline dans cette indication.

L'un d'eux, la phénacetine, est introduit dans la pharmacopée en 1887.

Un autre le N-acétyl-para-amino-phénol est synthétisé par MORSE en 1878 : c'est le paracétamol.

J VON MERING publiera la première étude clinique sur la molécule en 1893, dans laquelle il compare l'efficacité, et surtout la toxicité de plusieurs substances dérivées de l'acétanilide.

Bien qu'il soit moins toxique que les autres dérivés, le paracétamol ne sera pas utilisé largement à cette époque.

L'acétanilide continue d'être utilisée, surtout comme antipyrétique, puis sa faveur décroît en même temps que grandit celle de l'aspirine et de la phénacetine.

La phénacetine connaîtra une longue carrière avant d'être supplantée puis remplacée par le paracétamol

C'est en 1948 que BRODIE et AXELROD montrent en effet que la Phénacetine est métabolisée in vivo en deux substances : la p-phénitidine et le paracétamol.

Ils identifient le paracétamol comme principal métabolite actif de l'acétanilide et de la phénacetine.

La p-phénitidine est responsable des effets toxiques (effet methémoglobinisant et toxicité rénale à long terme) qui conduiront à l'abandon de la phénacetine.

En même temps, l'activité antipyrétique et antalgique du paracétamol est réaffirmée.

De 1948 au milieu des années 50 se succèdent les essais cliniques confirmant la valeur de ce médicament dans différentes pathologies douloureuses.

Il est introduit en Grande-Bretagne en 1956 sous l'appellation de PANADOL®, c'est en 1955 que le paracétamol reçoit de la FDA l'autorisation de vente aux Etats-Unis ou il est accessible en vente libre.

En France il apparaît en 1957 associé à un antihistaminique dans une spécialité à usage pédiatrique : l'ALGOTROPYL®.

Le paracétamol s'est imposé comme chef de file des médicaments antalgiques-antipyrétiques du fait des effets secondaires de l'aspirine, et à la suite du discrédit de la phénacetine.

I.C.STRUCTURE CHIMIQUE

ACETANILIDE

PHENACETINE

PARACETAMOL

I.D.PRESENTATION

(GIROUD J.P. et coll., 1988; COIRAULT C. et coll 1993)

Le Paracétamol existe sous différentes formes galéniques, seul ou en association avec d'autres molécules.

La dose maximale de paracétamol par conditionnement est actuellement limitée à 8g depuis 1982, afin de réduire la gravité de l'atteinte hépatique en cas d'absorption aiguë excessive.

I.D.1.PARACETAMOL SEUL

| Nom | Dosage (mg) | | | | F | orme gale | nique | | | |
|-------------------------|--------------------|----|--------|--------|---|-----------|-------|-------|------|---------|
| 110111 | | ер | cp sec | cp eff | | poudre | | lyoph | caps | sol buv |
| AFERADOL® | 500 | | | | | | | | | |
| CLARADOL | 120 | | | | | | | | | |
| CLARADOL | 500 | | | | | | | | | |
| DAFALGAN® | 500 | | | | | | | | | |
| DAFALGAN | 600 | | | | | | | | | |
| DOLIPRANE | 50, 125, 250 | | | | | | | | | |
| DOLIPRANE | 500 | | | | | | | | | |
| DOLIPRANE | 80, 170, 350, 1000 | | | | | | | | | |
| DOLIPRANE | | | | | | | | | | |
| DOLKO [®] | 500 | | | | | | | | | |
| DOLKO | 80, 170 | | | | | | | | | |
| DOLKO | | | | | | | | | | |
| DOLOTEC | 500 | | | | | | | | | |
| EFFERALGAN | 500 | | | | | | | | | |
| EFFERALGAN | 80, 150 | | | | | | | | | |
| EFFERALGAN [®] | 80, 150, 300 | | | | | | | | | |
| EFFERALGAN | | | | | | | | | | |
| GELUPRANE | 500 | | | | | | | | | |
| GYNOSPASMINE SAREIN | 300 | | | | | | | | | |
| MALGIS | 500 | 7. | | | | | | | | |
| ORALGAN | 325 | | | | | | | | | |
| ORALGAN | | | | | | | | | | |
| PANADOL® | 500 | | | | | | | | | |
| PARACETAMOL GNR | 500 | | | | | | | | | |
| PARA LYOC® | 50, 125, 250, 500 | | | | | | | | | |

Les cases noircies indiquent l'existence de la forme galénique (Dictionnaire VIDAL, 1997).

I.D.2.PARACETAMOL EN ASSOCIATION

Les spécialités suivantes contiennent toutes du paracétamol.

La forme galénique est indiquée. Le dosage de paracétamol contenu dans le médicament est noté entre parenthèses.

- ACTIFED®, cp (300 mg), sol buv (125 mg/5ml)
- ACTIFED® jour et nuit, cp (500 mg)
- ACTRON®, cp (133 mg)
- AFEBRYL®, cp (200 mg)
- ALGISEDAL®, cp (400 mg)
- ALGOTROPYL[®] à la prométhazine, suppos bébé (200 mg) suppos enfant (400 mg)
- ARPHA®, gélule (500 mg)
- ANTIGRIPPINE® au paracétamol, sachet (500 mg)
- BENADRYL[®], cp (500 mg)
- BRONCORINOL® états grippaux, sachet (500 mg)
- BRONCORINOL® rhinites, gélule (500 mg)
- CEFALINE HAUTH®, sachet (500 mg)

- CEQUINYL®, cp (250 mg)
- CLARADOL 500 CAFEINE®, cp (500 mg)
- CLARADOL CODEINE®, cp (500 mg)
- CODOLIPRANE®, cp (400 mg)
- COQUELUSEDAL PARACETAMOL[®], suppos nourissons (100 mg)
 suppos enfants (250 mg) suppos adultes (500 mg)
- DAFALGAN CODEINE®, cp (500 mg)
- DI-ANTALVIC®, gélule (400 mg)
- EFFERALGAN CODEINE®, cp eff (500 mg)
- EFFERALGAN VIT C®, cp eff (330 mg)
- FEBRECTOL®, cp (400 mg) suppos nourissons (150 mg) suppos enfants (300 mg) suppos adultes (600 mg)
- FEBRISPIR®, sachet (500 mg)
- FERVEX®, sachet adulte (500 mg) sachet enfant (280 mg)
- GELUMALINE®, gélule (300 mg)
- HEXAPNEUMINE®, sirop nourissons (500 mg/100ml) suppos nourissons (100 mg) suppos enfants (200 mg) suppos adultes (400 mg)

- HUMEX FOURNIER®, gélule (50 mg)
- HYRVALAN®, cp (500 mg)
- KLIPAL®, cp (600 mg)
- LAMALINE®, gélule (300 mg) suppos(500 mg)
- LATEPYRINE®, cp (250 mg) suppos (450 mg)
- LINDILANE®, cp (400 mg)
- LONGALGIC®, sachet (500 mg)
- MENSUOSEDYL®, cp (300 mg)
- NEOCITRAN®, sachet (500 mg)
- NOVACETOL®, cp (250 mg)
- ORALGAN CODEINE®, cp (300 mg)
- PANADOL CODEINE®, cp (500 mg)
- PRONTALGINE®, cp (400 mg)
- PROPOFAN®, cp (120 mg)
- RECTOPLEXIL[®], suppos nourrissons/enfants (66,6 mg) suppos adultes (133,2 mg)

- RHINOFEBRAL®, gélule (240 mg)
- RINUREL®, cp (300 mg)
- RINUTAN®, cp à libération immédiate (300 mg) et prolongée (200 mg) 500 mg en tout., Sirop : 3g/100ml
- SALGYDAL® à la noramidopyrine, cp (250 mg) suppos adultes (500 mg)
- SALIPRAN®, sachet (950 mg)
- SEDARENE®, gélule (300 mg)
- SEDIGRIPPAL à la vitamine C[®], cp (300 mg)
- SUPADOL[®], cp (500 mg) suppos (800 mg)
- SUPPOMALINE[®], suppos (400 mg)
- TOPLEXIL®, gélule (33,3 mg) sirop (33,3 mg/c à c)
- TROPHIRES composé[®], suppos nourissons (150 mg) enfants (300 mg) adultes (450 mg)
- VEGANINE®, cp (120 mg) suppos (500 mg)

Le paracétamol peut être administré par voie parentérale (intra-musculaire ou intra-veineuse) sous forme d'un ester d'acide aminé (chlorhydrate de proparacétamol : PRODAFALGAN®), rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques.

Cette liste française, non exhaustive, montre très bien au vu des noms, que le consommateur peut facilement s'intoxiquer ou simplement ingérer sans le savoir du paracétamol (Dictionnaire VIDAL, 1997).

I.E.PHARMACOCINETIQUE

(LEVY G., 1981; GIROUD J.P. et coll., 1988; NELSON S.D., 1990; WEBER M. et coll., 1988; PATEL F.,1992; MULCAHY H.E. et HEGARTY J.E., 1993; MAKIN A.J. et coll., 1994; LEE W.M., 1995; NIESINK R.J.M. et coll., 1996; ALLAIN P., 1996; KLAASSEN C.D., 1996)

Le paracétamol obéit à une cinétique de type non linéaire à un compartiment dont l'équation est :

$$-\frac{dC(t)}{dt} = \frac{V_{max} C(t)}{K_{m} + C(t)}$$

- $-\frac{dC(t)}{dt}$ représente la vitesse d'élimination à l'instant t
- V_{max} est la vitesse maximale
- ullet K m représente la constante de Michaelis

De plus, l'équation de la clairance est la suivante :

$$CL(t) = \frac{V_{\text{max}}}{K_{\text{m}} + C(t)}$$

La concentration en paracétamol (à dose thérapeutique) à l'instant (t) étant négligeable par rapport à K_m , l'équation devient :

$$-\frac{dC(t)}{dt} - \frac{V_{\text{max}}C(t)}{K_{\text{m}}} = kC(t)$$

(à noter que
$$k = \frac{V_{max}}{K_m}$$
)

Cette dernière équation prévoit une décroissance exponentielle de la concentration plasmatique en fonction du temps.

I.E.1.1. MODALITES DE L'ABSORPTION DIGESTIVE

Le paracétamol, porteur d'une fonction phénolique libre, se comporte comme un acide organique faible (pKa=9,5), peu dissocié au pH physiologique et faiblement liposoluble.

L'absorption digestive du paracétamol est rapide et presque complète (90 à 98% selon la forme galénique) et s'effectue par diffusion passive dans l'intestin grêle quel que soit l'état de réplétion gastrique.

I.E.1.2. FACTEURS MODIFIANT L'ABSORPTION DIGESTIVE

Seules quelques situations courantes seront évoquées ici

- Les médicaments anticholinergiques, les antipéristaltiques, les opiacés, retardent l'évacuation gastrique et ralentissent l'absorption du paracétamol. Le délai d'apparition de la concentration plasmatique maximale est allongé d'une à deux heures, sans modification de la biodisponibilité totale.
- La cholestyramine, le charbon activé, absorbés simultanément avec le paracétamol, retardent son absorption et réduisent d'environ 60% sa biodisponibilité orale.
- Les gels de pectine, les suspensions d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium retardent l'absorption sans modifier la biodisponibilité.
- Les benzamides (métoclopramide) accélèrent la vidange gastrique et donc la vitesse d'absorption du paracétamol.
- Le paracétamol serait plus rapidement absorbé lors de l'activité physique qu'en position stationnaire, par contre le volume de distribution est toujours constant (RUMBLE R.H. et coll., 1991).
- Les formes de paracétamol à libération prolongée n'ont pas la même absorption du fait de leur forme galénique (CETARUK E.W. et coll., 1996).

I.E.1.3. BIODISPONIBILITE

La biodisponibilité systémique est de 90 à 95% (pour les formes solubles effervescentes).

A doses thérapeutiques, la concentration plasmatique maximale est atteinte rapidement (entre 30 et 90 minutes).

Les inducteurs enzymatiques, tels que certains médicaments anticonvulsivants, le méprobamate, la rifampicine, etc., stimulent la glucuronoconjugaison du paracétamol, sans modifier la sulfoconjugaison, ils réduisent la biodisponibilité orale de 10 à 15% par renforcement de l'effet de premier passage hépatique.

Par contre, un inhibiteur enzymatique comme la cimétidine, affecte peu la glucuronoconjugaison du paracétamol.

Pour une même posologie, la biodisponibilité par voie rectale est identique à celle par voie orale, alors que la résorption est plus lente.

I.E.2. DISTRIBUTION

I.E.2.1. FIXATION AUX PROTEINES PLASMATIQUES

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol ne se lie pratiquement pas aux protéines plasmatiques.

I.E.2.2. DIFFUSION TISSULAIRE

Cette faible liaison aux protéines plasmatiques favorise une bonne diffusion tissulaire. La distribution se fait à tous les tissus de l'organisme, à l'exception des graisses; les concentrations les plus fortes sont retrouvées au niveau du foie et dans la partie médullaire des reins.

Le paracétamol passe facilement la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique en partie sont action centrale, il passe également la barrière placentaire.

I.E.2.3. VOLUME DE DISTRIBUTION

Son volume de distribution est de 0,9 l/kg en moyenne.

I.E.3.METABOLISME

Le paracétamol est métabolisé pour la plus grande partie dans le foie et subit un important premier passage hépatique.

Au niveau hépatique, le paracétamol va subir comme tout xénobiotique deux types de réaction :

- Réactions de niveau 1 : réactions d'oxydo-réduction, déshydratations, etc...
- Réactions de niveau 2 : réactions de conjugaison

Les réactions de conjugaison sont majoritaires et vont amener à la formation de dérivés glucurono (60 à 80%) et sulfoconjugués (20 à 30%) par l'intermédiaire d'une UDP-glucuronyl-transférase et d'une sulfo-transférase. Ces réactions sont 2 mécanismes saturables.

Les 2 métabolites conjugués sont inactifs et seront excrétés rapidement dans l'urine par ultrafiltration et sécrétion active. On notera qu'en raison de la disponibilité réduite en ions sulfates, la formation du dérivé sulfo-conjugué initialement très importante, s'atténue rapidement.

Le deuxième type de réaction que subit le paracétamol (pour 1 à 4%, 8% selon Prescott) est une N-Hydroxylation sous l'effet d'une cytochrome oxydase P₄₅₀ dépendante. Le dérivé N-Hydroxylé instable à la température et au pH physiologique est transformé par déshydratation en un métabolite hautement réactif avec les radicaux sulfhydryles et très instable : la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI).

Ce métabolite électrophile, est hautement réactif. Lors d'ingestion de quantités normales de paracétamol chez l'homme sain, le NAPQI est détoxifié par le glutathion réduit, par l'intermédiaire d'une glutathion-transférase en se liant à l'aide de son groupement thiolate réactif SH (lui apportant sa capacité à réagir avec les composés nucléophiles) au niveau de la position 3 par rapport à la fonction acétamide du NAPQI.

Le composé obtenu sera excrété dans les urines et dans la bile sous forme de métabolites conjugués sur le groupement phénol.

Métabolisme du paracétamol (d'après GIROUD J.P. et coll., 1988)

Dans le cas d'ingestion massive de paracétamol ou de déplétion en glutathion, le NAPQI se fixera par liaison covalente aux macromolécules hépatocytaires provoquant ainsi leur altération.

L'étude de ces mécanismes sera développé au chapitre Intoxication Aiguë.

I.E.4. ELIMINATION

La demi-vie plasmatique est de 1,9 à 2,5 heures.

La demi-vie plasmatique du paracétamol est raccourcie d'environ 25%par les inducteurs enzymatiques.

Chez les malades, cirrhotiques décompensés la demi-vie peut être prolongée jusqu'à 3 à 5 heures, le risque cumulatif paraît cependant mineur, au moins lors d'un traitement de brève durée (4 à 5 jours).

La demi-vie du paracétamol est raccourcie en cas de thyréotoxicose non traitée.

L'insuffisance rénale favorise l'accumulation des dérivés conjugués; bien que la demi-vie du paracétamol ne soit pas notablement allongée, un intervalle de 6 à 8 heures entre les prises est recommandé lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 50 ml/min.

I.E.4.1. EXCRETION RENALE DU PRODUIT INCHANGE

Seule une faible proportion est excrétée sous forme non modifiée dans les urines (2 à 5%).

I.E.4.2. AUTRES VOIES D'EXCRETION

Une étude a quantifié l'élimination biliaire du paracétamol et des ses métabolites, 2,6% d'une dose orale de 1g était retrouvée au niveau biliaire, se décomposant en :

- 0,57% de paracétamol inchangé
- 0,36% de composés sulfo-conjugués
- 0,36% de composés glucuro-conjugués
- 1,63% de composés conjugués avec la cystéine (SIEGERS C.P. et coll., 1984)

I.E.4.3. EXCRETION DES METABOLITES

- Une étude par RMN a montré que 77,3% d'une dose habituelle de 1g de paracétamol chez l'homme sain était excrétée en 24h dans les urines sous forme de paracétamol et de ses métabolites, qui sont pour la plupart des conjugués sur le groupement phénol. La proportion de ces métabolites est :
- 49,9% pour le glucuronide
- 37,6% pour le sulfate
- 3% pour les dérivés N-acétyl-L-cystéinyl
- 9,5% pour les dérivés L-cystéinyl et autres (méthylsulfinyl, thiométhyl, méthoxyl et glutathionyl) (BALES J.R. et coll., 1984).

I.E.4.4. CLAIRANCE

La clairance corporelle totale est de 350 ml/min, en moyenne.

Une dose moyenne thérapeutique donne des concentrations plasmatiques de l'ordre de 5 à 20 mg/l, 1heure après l'administration.

La clairance rénale du paracétamol rend compte d'une réabsorption tubulaire importante (13 ml/min), indépendante du pH urinaire.

La clairance du paracétamol par la voie oxydative, évaluée d'après l'excrétion urinaire des dérivés conjugués avec la cystéine et la N-acétylcystéine, est augmentée d'environ 60% chez les patients soumis à un traitement anti-épileptique et recevant une dose thérapeutique de paracétamol.

I.F.PHARMACODYNAMIE

(GIROUD J.P. et coll., 1988; PILETTA P. et coll., 1991; PATEL F., 1992)

Au niveau périphérique le paracétamol abaisserait la concentration de prostaglandines instables, dites algiques, responsables des réactions hyperalgiques.

Au niveau central l'action antipyrétique du paracétamol s'exerce en partie au niveau de l'hypothalamus (c'est la seule certitude), il agirait sur la cyclo-oxygénase cérébrale alors qu'il est sans effet sur la cyclo-oxygénase périphérique, mais il y a certainement d'autres interactions en particulier au niveau des cytokines(IL1) impliquées dans le processus de la fièvre.

Le paracétamol élève le seuil de perception de la douleur et l'intensité de la réponse croit avec la posologie dans une échelle de 500 à 1000mg par prise.

En clinique, le paracétamol n'a aucune activité anti-inflammatoire, et ceci a été démontré dans des études concernant des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Toutefois, dans le cas d'une inflammation aiguë consécutive à une intervention stomatologique, le paracétamol à la posologie de 2 à 4g par jour a été trouvé significativement plus actif qu'un placebo contre l'œdème local, et même que l'aspirine dont l'effet anti-inflammatoire pourrait être en partie masqué par l'accroissement des saignements intra-tissulaires.

I.G.POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

(PATEL F., 1992; ANNEQUIN D., 1993; SCHUELER L. et HARPER J., 1995; LARSEN L.C. et FULLER S.H., 1996)

La posologie usuelle chez l'adulte en France est de 0,5g à 1g par prise,3 fois par jour, en espaçant les prises d'au moins 4 heures ; dose maximum 3g/24 h.

Dans de nombreux autres pays, la posologie habituelle est de 4g/24h.

Chez l'enfant la dose recommandée est de 60mg/kg/jour; soit 15mg/kg toutes les 6 heures.

La FDA recommande chez l'enfant de 0 à 12 ans une posologie de 65mg/kg/jour.

En cas de nécessité d'administration chronique, la posologie recommandée est de 2,6g/jour.

I.H.INFLUENCE DE L'AGE ET DU SEXE

(GIROUD J.P., et coll., 1988; BEDJAOUI A. et coll., 1984; MINERS J.O. et coll., 1988)

Après administration orale de 500mg de paracétamol, on constate chez les sujets âgés une augmentation significative de la demi-vie plasmatique, une réduction également significative de l'ordre de 35% de la clairance plasmatique. On note aussi une diminution du volume de distribution.

Une adaptation posologique ne semble pas nécessaire dans tous les cas, mais la personne âgée est souvent dénutrie du fait de carences alimentaires, ce qui peut la rendre plus sensible au surdosage.

Par contre, le sexe n'a aucune influence sur les différents paramètres cinétiques du paracétamol.

Chez le nouveau-né et le jeune enfant, l'immaturité du mécanisme de glucuronoconjugaison est compensée par une élimination accrue du dérivé sulfoconjugué ce qui rend possible son emploi en pédiatrie.

I.I.PARACETAMOL ET GYNECO-OBSTETRIQUE

Le paracétamol peut être prescrit pendant toute la durée de la grossesse ou son absence de tératogénicité en fait un médicament sûr.

Du fait de son absence de risque hémorragique, le paracétamol est l'antalgique de choix des algies pelviennes ou des dysménorrhées.

On observe également des interactions minimes entre le paracétamol et les contraceptifs oraux. (GIROUD JP. et coll., 1988).

I.J.INCIDENTS ET ACCIDENTS

(GIROUD J.P. et coll., 1988; SMILKSTEIN M.J. et coll., 1988; WEBER M. et coll., 1990; BAUER P., 1991; ALLAIN P., 1996)

Bien que très rares, ont étés décrits :

- Hypothermie
- Réactions allergiques cutanées (rashs cutanés avec érythème ou urticaire, choc anaphylactique) qui restent exceptionnelles.

A ce sujet, il ne semble pas y avoir de sensibilité croisée entre les dérivés du para-aminophénol et les salicylés.

 Manifestations hématologiques (agranulocytose, anémie hémolytique, thrombopénies, pancytopénies).

Contrairement à l'aspirine, le paracétamol ne modifie pas l'agrégation plaquettaire et le temps de saignement.

Il peut être utilisé chez les hémophiles ou après intervention chirurgicale.

Le paracétamol n'interfère pas avec la phase de coagulation et la synthèse du complexe prothrombinique.

La prescription de paracétamol est possible chez les malades sous traitement antivitamine K, avec une surveillance particulière des paramètres de la coagulation lors d'une utilisation prolongée de l'analgésique.

 Quelques cas de bonchoconstriction ont été observés après absorption de paracétamol chez des patients qui avaient développé un asthme à l'aspirine.

L'utilisation d'une dose-test de paracétamol est conseillée avant la prescription de l'analgésique chez ces malades.

- Des cas de nécrose papillaire, ont été signalés après consommation prolongée de paracétamol seul, ou associé à d'autres analgésiques.
- Une action antidiurétique a été décrite expérimentalement et en clinique. En effet, chez des malades atteints de diabète insipide, le paracétamol diminue la diurèse et la clairance de l'eau libre, et accroît l'osmolarité urinaire.
- Le paracétamol, à posologie thérapeutique, allonge fortement la demi-vie du chloramphénicol qui peut passer de 3,25 à 15 heures, peut être par compétition pour le processus de glucuronoconjugaison..Cette association doit être évitée en raison du risque hématologique lié aux concentrations élevées de l'antibiotique
- Chez l'alcoolique chronique, du fait de la déplétion intracellulaire en glutathion et de l'activation du système du cytochrome P450, il y a

potentialisation de la toxicité hépatique et rénale du paracétamol; ainsi lors d'administration au long cours de doses usuelles de paracétamol on a pu observer quelques cas d'hépatite aiguë, associés ou non à une insuffisance rénale de type nécrose tubulaire. La particularité de ces observations est de survenir chez des alcooliques chroniques non cirrhotiques et/ou dénutris

I.K.CONTRE-INDICATIONS

(PEZZANO M. et coll., 1988; GIROUD J.P. et coll., 1988; BECKER D.E., 1997)

- · Accidents d'hypersensibilité au paracétamol antérieurs
- Insuffisance hépato-cellulaire. Lorsqu'elle est sévère elle constitue une contre-indication absolue car elle abaisse le seuil toxique du paracétamol et peut entraîner une nécrose hépatique pouvant être létale.
- L'alcoolisme chronique, la dénutrition, sont des contre-indications relatives.
 Toutefois, il paraît raisonnable de limiter la prescription de paracétamol à 2g par jour chez l'alcoolique chronique, ou chez les patients présentant une dysfonction hépatique ou prenant un médicament à toxicité hépatique reconnue.
- En ce qui concerne la Zidovudine (AZT), dont l'association a été présentée initialement comme une contre-indication, il ne semble pas aujourd'hui, au vu des études réalisées, que son association soit une contre-indication.

II.L'INTOXICATION AIGUE PAR LE PARACETAMOL

II.A.HISTORIQUE-GENERALITES

Les premiers cas d'intoxications mortelles dans notre pays ont été décrits en 1981, les premières intoxications chez l'homme ont été décrites en 1966 par DAVIDSON et EASTMAN, ainsi que par THOMSON et PRESCOTT.

C'est à partir de 1966 que les premières descriptions de nécrose hépatocellulaire chez l'homme ont poussées les chercheurs à faire des expérimentations animales afin d'élucider le mécanisme de la toxicité.

De nombreuses études, ont confirmées cette toxicité hépatique et principalement sous forme de nécrose centrolobulaire.

Elles ont également révélées qu'il existait des atteintes différentes selon les espèces s'accompagnant de manifestations cliniques différentes.

Le mécanisme de l'intoxication chez l'homme est maintenant bien connu. Sa gravité est liée à la survenue d'une hépatite cytolytique dont l'incidence a été chiffrée à 8% en l'absence de traitement spécifique et plus rarement à une insuffisance rénale aiguë (1,6 à 4%).

La mortalité globale est évaluée à 1% mais elle peut atteindre 20% lors des atteintes hépatiques graves.

Le nombre d'intoxications volontaires dans lesquelles le paracétamol est impliqué augmente en France, sans atteindre la proportion inquiétante que connaissent les pays anglo-saxons.

Ce tableau, a été élaboré à partir de données contenues dans la bibliographie dont la liste est donnée en fin de paragraphe.

| Année ou période | Lieu | Nombre de décès | Nombre de cas d'intoxication nécessitant ou non N.A.C | Nombre de cas d'intoxications sévères nécessitant N.A.C | Nombre de cas graves |
|------------------------|---------------------------------|--------------------|--|---|-------------------------|
| 1968 | Angleterre | - | 150 | - | - |
| 1973 | Angleterre | - | 7 000 | - | - |
| 1975- 1982 | Nouvelle Zélande | 2 | = | 394 | 25 - 07 |
| 1976- 1985 | USA | 50 | 11 195 | 2 540 | |
| 1984 | USA | 23 | 35.074 | 3 087 | 383 |
| 1984 | Angleterre | 176 | - | - | - |
| 1985 | USA | 29 | 32.753 | - | - |
| 1986 | USA | 29 | 39.365 | _ | - |
| 1987 | USA | 35 | 66.634 | - | - |
| 1988 | USA | 52 | 86.382 | - | - |
| 1989 | Angleterre et Pays de Galles | 164 | - | - | = |
| 1989 | USA | 57 | 97.548 | 4 972 | 369 |
| 1992 | USA | - | 102.043 | - | - |
| 1993 | USA | 92 | 94 000 | - | - |
| 1994 | USA | 100 | 102 619 | - | - |

L'association à d'autres médicaments (70% des cas) ou à l'alcool (20% des cas) peut favoriser une obnubilation et faire méconnaître l'intoxication par le paracétamol.

Depuis 1981, les centres antipoisons français préconisent le traitement de ces intoxications par N.A.C intraveineuse (I.V).

Cette attitude découle des travaux de MITCHELL sur le mécanisme de l'hépatotoxicité du paracétamol; ainsi que des travaux cliniques de PRESCOTT et RUMACK ayant montré l'intérêt de ce traitement et en ayant précisé les indications (PRESCOTT L.F., 1983; WEBER M. et coll., 1990; NELSON S.D., 1990; HARRY P. et VARACHE N., 1991; LEWIS R.K. et PALOUCEK F.P., 1991; PENNA A. et BUCHANAN N., 1991; SMILKSTEIN M.J., 1991; BRAY et coll., 1992; JANES J. et ROUTLEDGE P.A., 1992; COIRAULT C. et coll., 1993; THOMAS S.H.L., 1993; MAKIN A.J. et coll., 1994; ROSE S.R., 1994; LARSEN L.C. et FULLER S.H., 1996 CETARUK E.W. et coll., 1996).

II.B.ORIGINE DE L'INTOXICATION, CHOIX DU TOXIQUE

(PRESCOTT L.F., 1983; THOMAS S.H.L., 1993; MAKIN A.J. et coll., 1995; LARSEN L.C. et FULLER S.H., 1996).

Le plus souvent, la prise de paracétamol s'effectue dans un but suicidaire.

Quelques caractères généraux des victimes de ce type d'intoxication ont été avancés dans la littérature.

La majorité des suicidants sont célibataires, séparés ou divorcés. Le facteur déclenchant peut être soit un problème financier, soit un problème lié au travail, soit un problème de rupture affective.

Il s'agirait d'un acte impulsif dans la majorité des cas, sans intention suicidaire vraie.

Dans presque un tiers des cas un passé dépressif est noté. Ces patients se présentent en général beaucoup plus tardivement que les autres dans les unités de soins et courent un risque d'atteintes hépatiques plus graves.

Une étude, a montré que le choix du paracétamol était motivé par la facilité de se procurer cette molécule, ainsi que par la connaissance auprès des suicidants de sa toxicité.(HAWTON K. et coll., 1995).

L'âge moyen des personnes s'intoxiquant est de 20 à 30 ans.

En général, la toxicité est moins grave lors d'intoxications accidentelles

II.C.TOXICOCINETIQUE

(WEBER M. et coll., 1990; THOMAS S.H.L., 1993; GIROUD J.P. et coll., 1988; PATEL F., 1992; BRANDON G et GOULDING R., 1993; SCHUELER L. et HARPER J.L., 1995; JONVILLE-BERA A-P. et AUTRET E., 1994).

A dose toxique, comme à dose thérapeutique, le paracétamol obéit à une cinétique de type non linéaire à un compartiment dont l'équation est :

$$-\frac{dC(t)}{dt} = \frac{V_{\text{max}} C(t)}{K_{\text{m}} + C(t)}$$

Les études de décroissance des paracétamolémies montrent qu'il s'agit d'une cinétique biphasique :

• La première partie est une portion linéaire (décroissance à vitesse constante).

Dans cette situation, la concentration du toxique est très supérieure à la constante de Michaelis, et l'équation devient :

$$-\frac{dC(t)}{dt} = V_{max}$$

• La partie suivante est représentée par une décroissance exponentielle (décroissance proportionnelle à la concentration).

Dans cette situation, l'équation est identique à celle déjà exprimée lors d'ingestions de doses thérapeutiques.

Ce phénomène de double décroissance, pourrait s'expliquer par la saturation des métabolismes lors d'une intoxication.

II.C.1.ABSORPTION

II.C.1.1. FACTEURS MODIFIANT L'ABSORPTION DIGESTIVE

L'ingestion concomitante de substances freinant la vidange gastrique, ou la formation de concrétions au cours des surdosages ralentit l'absorption, ainsi que le moment de survenue du pic plasmatique.

II.C.1.2. BIODISPONIBILITE

La prise d'aliments, la prise de médicaments atropiniques ou morphiniques, retardent la vidange gastrique induisant ainsi une réduction de la biodisponibilité.

L'administration chronique d'inducteurs enzymatiques ou d'éthanol accroît, dans la plupart des expérimentations animales, la toxicité hépatique du paracétamol.

Selon l'hypothèse la plus couramment admise, l'effet des inducteurs enzymatiques serait de stimuler la formation du métabolite oxydé cytotoxique (NAPQI).

II.C.2.DISTRIBUTION

II.C.2.1. FIXATION AUX PROTEINES PLASMATIQUES

La fixation protéique est de 15 à 20% en moyenne jusqu'à 43% dans les intoxications graves.

II.C.2.2. FACTEURS DE VARIATIONS

Il faut prendre en compte les circonstances de l'intoxication : dose unique, doses multiples, associations médicamenteuses retardant l'absorption comme les opiacés ou favorisant la toxicité hépatique par induction enzymatique comme les anticonvulsivants.

Les paracétamolémies des patients traités par un inducteur enzymatique, peuvent être faussement rassurantes car elles reflètent la concentration de paracétamol et non pas la quantité de métabolite toxique formée.

II.C.3.BIOTRANSFORMATIONS

Il a été précisé que le paracétamol subissait deux types de réactions, la saturation des réactions de conjugaison amènent à la formation accrue de NAPQI. La détoxication de ce métabolite est dépendante du glutathion dont le rôle va être étudié ici.

II.C.3.1. <u>ROLE DU GLUTATHION DANS LA DETOXICATION</u> (JOSEPHY P.D., 1997; STINE K.E. ET BROWN T.H., 1996)

II.C.3.1.1. Introduction

Le glutathion (GSH) est un tripeptide : γ-L-glutamyl-cystéinyl-glycine.

Il joue un rôle central, dans la biotransformation et l'élimination des xénobiotiques, ainsi que dans la défense des cellules contre l'agression oxydante.

Sa formule développée est la suivante :

Le GSH est présent à haute concentration dans les cellules chez pratiquement tous les organismes vivants en aérobiose.

Il s'agit du thiol de bas poids moléculaire le plus abondant dans la cellule.

Un nombre important de réactions du GSH implique le groupement thiolate réactif SH. Le nuage d'électrons entourant le noyau de soufre est hautement polarisable, rendant le groupement thiolate nucléophile, apte à réagir avec des composés nucléophiles.

Sa capacité de donner des électrons à d'autres composés en fait aussi un bon réducteur.

La combinaison de son abondance dans les organismes vivants et des propriétés chimiques du groupement thiolate, supporte le point de vue selon lequel le GSH est apparu dans l'évolution biochimique comme protecteur contre les variétés d'oxygène réactif et les composés électrophiles, engendrés par les processus oxydatifs dans l'organisme et son environnement.

Le système du glutathion est le principal système anti-oxydant intra-cellulaire

II.C.3.1.2. Biosynthèse du glutathion

La biosynthèse du GSH est catalysée par deux enzymes spécifiques : La γ -glutamyl-cystéine synthétase (dont l'action aboutit à la formation d'un dipeptide) et la glutathion synthétase.

La γ-glutamyl-cystéine synthétase est soumise à une régulation en feed back négatif par le GSH.

Si la seconde étape est empêchée, une réaction alternative prédomine : la conversion en 5-oxoproline.

La biosynthèse du GSH peut être inhibée par la buthionine sufoximine (BSO).

La suppression par la BSO des concentrations intracellulaires de GSH rend les cellules plus sensibles à l'action des radiations ionisantes et à certains médicaments cytostatiques.

II.C.3.1.3. Fonctions biologiques du GSH

Le rôle majeur du GSH est de fournir une protection contre l'agression oxydante et les oxydants chimiques.

La seconde fonction biologique majeure est constituée par des réactions de conjugaison catalysées par les glutathions-transférases (GST).

Les GST catalysent la conjugaison du GSH avec une très grande variété de composés chimiques électrophiles, mutagènes et cancérogènes.

II.C.3.1.4. Les glutathions-transférases

Les GST sont présentes dans tous les organismes vivants en aérobiose jusqu'alors étudiés.

Elles sont présentes à forte concentration dans les tissus de mammifères : plus de 5% des protéines cytosoliques du foie humain comportent des GST.

Les GST peuvent être divisées en enzymes cytosoliques (solubles) et enzymes membranaires (dites microsomiales).

Il existe dans l'espèce humaine un polymorphisme génétique important des GST.

Le mécanisme d'action catalytique des GST est l'attaque nucléophile d'un doublet de l'atome de soufre du GSH au niveau du substrat électrophile facilitée par l'ionisation du GSH sous forme thiolate.

Les GST sont inductibles en particulier par les substrats électrophiles de l'enzyme.

II.C.3.1.5. Fonction de détoxication du glutathion

L'action de détoxication des xénobiotiques par conjugaison au GSH a été étudié à partir de différents composés chimiques : styrène, benzopyréne, aflatoxine B1.

Dans le cas du paracétamol, le composé électrophile est le NAPQI.

Ce composé et d'autres quinones forment des conjugués au GSH par un mécanisme d'addition de type Michael.

Lorsque les doses de paracétamol sont élevées, les cellules sont complètement déplétées en GSH et le NAPQI est lié de manière covalente aux protéines, la cible principale étant le groupement thiol des cystéines.

L'atteinte hépatique peut être prévenue par l'administration précoce de composés possédant un groupement sulfhydrile «SH» libre ou libérable, qui préviennent les accidents cytolytiques en stimulant la synthèse du glutathion et, dans une moindre mesure, en fixant directement le métabolite toxique du paracétamol ou en réduisant sa formation; en outre la formation de sulfate inorganique à partir de certains de ces composés sulfhydrylés accroît la sulfoconjugaison du paracétamol.

II.C.4.ELIMINATION

II.C.4.1. CLAIRANCE

Chez l'homme, l'élévation des concentrations urinaires des dérivés mercapturiques et cystéines, est le reflet d'une augmentation de la voie de détoxication oxydative du cytochrome P450 conduisant à la formation accrue de NAPQI.

II.D.TOXICODYNAMIE

(JAEGER A. et coll., 1987; BJORCK S. et coll., 1988; GIROUD J.P. et coll., 1988; PRESCOTT L.F., 1988; WEBER M. et coll., 1990; NELSON S.D., 1990; HARRY P. et VARACHE N., 1991; SPEARMAN C.W. et coll., 1993; THOMAS S.H.L., 1993 DANEL V. et BARRIOT P., 1993; JONVILLE-BERA A-P. et AUTRET E., 1994; SCHUELER L. et HARPER J.L., 1995; BAUD F., 1995; WARD S.J., 1995)

II.D.1.MECANISME D'ACTION TOXIQUE

Le mécanisme de l'hépatotoxicité est dose-dépendant et résulte principalement de la balance entre la formation du métabolite réactif et la synthèse de glutathion.

Lorsque les stocks de GSH sont épuisés, les composés formés par la voie oxydative (NAPQI) ne sont plus détoxifiés. Ils vont alors oxyder les groupements thiols libres, entraînant la formation de ponts disulfures dans les protéines clés (Ca⁺⁺ translocases par exemple, avec comme résultat une augmentation du Ca⁺⁺ intracellulaire)et de ce fait une inactivation enzymatique

De plus, la péroxidation des phospholipides avec rupture des membranes cellulaires serait une importante cause de mort cellulaire (DELANTY N., 1996; DE GROOTE J., 1995)

II.D.2.RELATIONS DOSE-EFFETS

La dose toxique de paracétamol est diversement appréciée et varie selon les auteurs de 3 à 7,5g chez l'adulte (80 à 150 mg/kg chez l'enfant).

La dose hépatotoxique couramment admise pour l'adulte dans les pays anglo-saxons est de 7,5g. Cette dose est déjà inférieure aux doses calculées de façon théorique en fonction des possibilités hépatiques de sulfo et glucuro-noconjugaisons d'une part, et en fonction des réserves en glutathion d'autre part. Chez l'adulte cependant, des ingestions de 5g ont déjà entraînées des hépatites, et le décès d'une adolescente dans les suites d'une prise de 2,5 g a même été constaté (PATEL F., 1992).

Ce cas de décès, suite à une absorption aussi modique a d'ailleurs été très controversé(BRANDON G.; GOULDING R., 1993).

Une dose de 5g en prise unique doit donc être considérée comme étant potentiellement hépatotoxique chez l'adulte.

- La glucuronoconjugaison est en théorie saturable à partir de 10g de paracétamol.
- La sulfoconjugaison est saturable dès 3 à 5g.

- L'oxydation microsomiale et la détoxication par le glutathion sont saturables en théorie à partir de 15g, cependant des études expérimentales ont montré qu'un abaissement de 70% des réserves en glutathion pouvait déjà entraîner des lésions hépatiques (La nécrose cellulaire apparaît lorsque la réserve en glutathion devient inférieure à 30% de la normale).
- Sans traitement la survenue d'une hépatite est possible dès 100 mg/kg en prise unique, elle est constante au-delà de 250 mg/kg et est toujours sévère au dessus de 350 mg/kg.

II.D.3.EVALUATION DU RISQUE HEPATOTOXIQUE

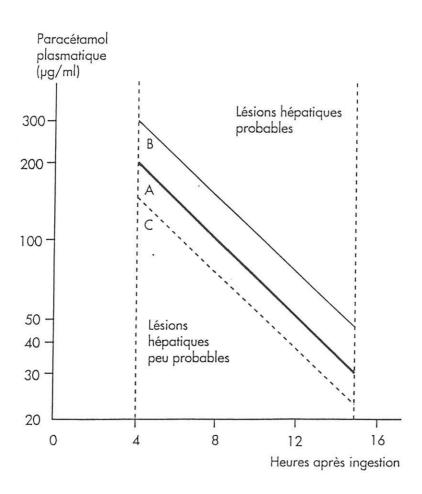
Pour permettre une appréciation du risque d'hépatotoxicité, les paramètres primordiaux à connaître sont :

La dose ingérée

Le dosage sanguin de paracétamol permettra, lorsqu'il est effectué après la 4^{ème} heure suivant l'intoxication (ceci à la condition impérative de connaître l'horaire de l'ingestion), d'évaluer le risque d'atteinte hépatique à l'aide du nomogramme de Prescott.

Ce nomogramme a été établi à partir d'un grand nombre de dosages réalisés chez des patients intoxiqués, n'ayant pas reçu d'antidote, et mesurés entre la 4^{ème} et la 15^{ème} heure.

Nomogramme de Prescott (modifié par Rumack et Matthew)



◆ Pour une paracétamolémie mesurée en dessous de la ligne A reliant 200 mg/l à la 4^{ème} heure et 30 mg/l à la 15^{ème} heure, l'hépatite est habituellement absente ou bénigne

- ◆ Lorsque la paracétamolémie se situe au dessus de la ligne A (reliant 200 mg/l à la 4^{ème} heure et 30 mg/l à la 15^{ème} heure), l'intoxication doit être considérée comme sévère.
- ◆ De plus , lorsque la concentration plasmatique de paracétamol est située au-dessus d'une ligne B reliant 300 mg/l à la 4^{ème} heure et 45 mg/l à la 15^{ème} heure, le risque de développer une atteinte hépatique sévère est de 90%

• L'heure de l'intoxication

Si le facteur temps est inconnu, il faudra calculer la demi-vie du paracétamol (en s'appuyant sur 2 dosages distants de 4 heures minimum), elle permet d'apprécier l'activité métabolique du foie et la saturation des mécanismes de glucurono et sulfoconjugaison.

- Si la demi-vie est supérieure à quatre heures, une nécrose hépatique est probable.
- Si elle atteint dix à douze heures, il existe un risque important d'encéphalopathie hépatique mortelle.

Le délai de présentation est donc un facteur majeur de toxicité (CHAN T.Y.K., 1996).

On retiendra que tout dosage effectué avant la 4^{ème} heure est ininterprétable, en effet l'absorption du paracétamol peut être incomplète, et le taux mesuré sous estime alors la gravité de l'intoxication.

D'autres dosages seront réalisés en fonction de la gravité de l'intoxication.

Une critique utile a été faite sur les unités en mg/l alors que les unités de dosage de paracétamol sont en µmol/l ce qui peut être source de confusion (MAC KIERNAN J. et coll., 1996).

II.D.4.TECHNIQUES DE DOSAGE

L'appréciation du risque toxique implique des techniques de dosage précises et spécifiques du paracétamol par :

- Chromatographie liquide (HPLC).
- Chromatographie en phase gazeuse.
- Techniques immunologiques (montrant aussi une bonne corrélation).
- Les méthodes colorimétriques sont par contre dépendantes de l'expérience du manipulateur et sujettes à des interférences (COIRAULT C. et coll., 1993).

La technique de dosage du paracétamol très performante, utilisé dans le service de Toxicologie de l'hôpital de Limoges est une méthode de dosage immunologique par polarisation de fluorescence (Abbot TDX)

Un appareil utilisant une bandelette réactive utilisant une électrodeenzyme a été décrit et semble donner des résultats comparables à ceux obtenus avec les méthodes immunologiques. Il permettrait un gain de temps considérable pour l'attitude thérapeutique (SHANNON M. et coll., 1990). Lorsque l'on connaît avec précision l'horaire de l'ingestion, une équation permettrait, dans la plupart des cas de déterminer la paracétamolémie et par conséquent le risque d'hépatotoxicité.

Point d'hépatotoxicité =
$$302 / (1, 2^{durée})$$

« durée » est le temps écoulé depuis l'ingestion et Point d'hépatotoxicité est exprimé en μg/ml (JEYARANJAN R., 1991).

Il semble que la pratique systématique d'un screening incluant une paracétamolémie soit inutile lors d'intoxications aiguës et ne devrait pas être un substitut à l'interrogatoire et l'examen clinique du malade (CHAN T.Y.K.. et coll., 1995).

II.D.5.ORGANES CIBLES

II.D.5.1.HEPATOTOXICITE

Sur le plan histologique, les lésions hépatiques sont toujours une nécrose centrolobulaire, jamais une stéatose.

La cholestase est variable, souvent absente.

Il peut exister un infiltrat inflammatoire avec collapsus du stroma et dans les cas graves des ponts de nécrose.

II.D.5.2. NEPHROTOXICITE

Des lésions rénales (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale aiguë oligurique, nécrose tubulaire) apparaissent dans 11% des cas environ de

nécroses hépatiques sévères provoquées par cette intoxication. Elle est liée au même métabolite toxique, formé *in situ* par l'intermédiaire de la prostaglandine endopéroxyde synthétase, qui exerce une action toxique directe sur le rein.

Lorsque le glutathion plasmatique produit par le foie (importante source de cystéine pour le rein) est déplété, il s'en suit une toxicité néphrologique en raison de la baisse du glutathion rénal.

Une atteinte rénale prédominante a été décrite occasionnellement.

II.D.5.3. CARDIOTOXICITE

Des lésions myocardiques ont été notées au cours d'intoxications gravissimes, sans que l'on puisse déterminer si elles sont dues à un effet toxique direct ou aux conséquences d'un état de choc.

II.D.5.4. PANCREATITE

Quelques cas de pancréatite aiguë ont été reportés, certains en l'absence de toute intoxication alcoolique (MOFENSON HC. et coll., 1991).

II.D.6.FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICODYNAMIE

Plusieurs types de facteurs peuvent influencer la toxicité du paracétamol :

♦ Les variations individuelles

Des cas de toxicité retardée ont été répertoriées, alors que le premier dosage était dans la zone ou le risque toxique est évalué comme quasi nul. Cependant un déficit en glutathion n'était pas exclu dans ces observations(TIGHE T.V. et WALTER F.G., 1994).

De plus, des variations individuelles considérables dans l'hépatotoxicité du paracétamol, seraient dues au polymorphisme ainsi qu'aux variations d'activité des isoenzymes du cytochrome P450, impliquées dans la production du NAPQI (DELANTY N. et FITZGERALD D.J., 1996)

◆ Les formes d'intoxication

- Ingestion concomitante d'autres drogues
- Thérapeutique à base de paracétamol au long cours avant le surdosage
- Ingestion de formes à libération prolongée, nécessitant d'autres dosages, car il existe un risque de sous estimer la gravité à la 4^{ème} heure, du fait des variations dans la cinétique de ces formes galéniques (CETARUK E.W. et coll., 1996; LARSEN L.C. et FULLER S.H., 1996; GRAUDINS A., 1995; WARD S.J., 1995)

Pour ces deux types de facteurs, il s'avère nécessaire de multiplier les paracétamolémies, lorsque ces dernières sont proches de la zone de toxicité.

L'existence d'une déplétion préalable en glutathion

Pour l'ensemble de ces patients, il serait utile d'adjoindre une ligne supplémentaire au nomogramme de Prescott, joignant 100 mg/l à la 4^{ème} heure à 15 mg/l à la 15^{ème} heure (la moitié des valeurs habituellement considérées comme toxiques) (MAKIN A.J. et coll., 1994; VALE J.A. et PROUDFOOT A.T., 1995; CHEUNG L. et coll., 1994; COIRAULT C. et coll., 1993).

• Chez l'alcoolique chronique

On notera que ces patients sont fréquemment déficients en vitamine E, en zinc et en sélénium (catalyseur de la glutathion synthétase). De plus, l'activation de l'oxydation microsomiale du paracétamol par les cytochromes P450 2E1 et 1A2 est augmentée, expliquant la formation accrue de NAPOI.

- Chez les patients dénutris ou effectuant un régime amaigrissant, en cas de régime hypoprotidique ou de jeune prolongé.
- Chez la femme enceinte.
- Lors d'un traitement par inducteur enzymatique (Phénobarbital, Rifampicine, Carmabazépine...).
- Déficit en vitamine E (vitamine à pouvoir anti-oxydant).
- Patients absorbant beaucoup de caféine.
- Déficit génétique en glutathion synthétase.
- Patients infectés par le V.I.H.

D'autre part,

- L'intoxication éthylique aiguë protégerait de la toxicité du paracétamol,
 mais réduirait l'efficacité antidotique de la N.A.C (DALHOFF K. et coll., 1991)
- L'hypoxie serait également un facteur de risque d'augmenter la toxicité du paracétamol (BONKOVSKY H.L., 1995)

II.E.L'INTOXICATION AIGUE: ASPECTS CLINIQUES

GIROUD J.P. et coll., 1988; COIRAULT C. et coll., 1993; MAKIN A.J. et coll., 1994; JONVILLE-BERA A-P. et AUTRET E., 1994; THOMAS S.H.L., 1993; BAUD F., 1995; DANEL V. et BARRIOT P., 1993

II.E.1.INTRODUCTION

Les symptômes cliniques n'apparaissent qu'après un délai de 12 à 24 heures, mais l'absence de symptômes précoces et spécifiques ne doit pas faire méconnaître la gravité réelle de l'intoxication.

II.E.1.1. SIGNES CLINIQUES

Les troubles digestifs dominent habituellement le tableau avec des nausées, des vomissements, une diarrhée, une anorexie et des douleurs abdominales (gastralgies). Ces signes apparaissent ou se majorent à partir de la 16^{ème} heure, et témoignent de l'atteinte hépatique débutante.

A la phase initiale on retrouve souvent une somnolence et une asthénie.

Les signes d'atteinte hépatique sont représentés par des hépatalgies, une hépatomégalie, et un ictère apparaissant à partir de la 24^{ème} heure et atteignant leur maximum au 3^{ème} jour.

Une insuffisance rénale est rare en l'absence d'hépatite , mais quelques cas ont été rapportés ; cette insuffisance rénale traduit une tubulonéphrite aiguë s'accompagnant de douleurs lombaires survenant entre la 24^{ème} heure et la 72^{ème} heure. La recherche d'une protéinurie et d'une hématurie sont nécessaires

dans ces cas. Cette atteinte rénale est rarement préoccupante et de meilleur pronostic que la plupart des atteintes tubulaires toxiques.

Des anomalies électrocardiographiques, comme des anomalies du segment ST ou des anomalies de l'onde T ou l'apparition d'ondes U ont été décrites; ces anomalies peuvent être dues à une hypokaliémie qui est fréquente dans les stades ultimes de l'intoxication.

Des troubles du rythme, incluant une fibrillation ventriculaire ont également été rapportées.

Dans quelques cas la pancréatite peut être due à l'ingestion concomitante d'alcool .

II.E.1.2. SIGNES BIOLOGIQUES

Les perturbations biologiques sont précoces. Dès la 12^{ème} heure après absorption, on retrouve des signes de cytolyse avec augmentation des transaminases (TGO, TGP) et de la lacticodeshydrogénase (LDH). Ces taux de transaminases atteignent leur maximum vers le 3^{ème} ou 4^{ème} jour , ils peuvent aller jusqu'à 20 fois la normale. C'est particulièrement 1'alanine aminotransférase (ALAT ou TGP) qui est augmentée.

L'atteinte rénale lorsqu'elle survient est caractérisée par une augmentation de la créatininémie et de l'urée sanguine. Cette augmentation commence au 2^{ème} jour avec un pic entre le 3^{ème} et le 6^{ème} jour. Le retour à la normale se faisant ordinairement vers le 9^{ème} jour.

La toxicité rénale survient dans 3% de tous les cas d'intoxication et dans 11% des intoxications préoccupantes.

L'hyperamylasémie est beaucoup plus fréquente que la pancréatite clinique.

L'hypoglycémie serait en relation avec une absence de néoglucogénese, à l'impossibilité de mobiliser le glycogène hépatique, et à des taux élevés d'insuline sanguine. Elle est le signe d'une atteinte hépatique sévère ou grave.

Une thrombocytopénie a été décrite).

II.E.2.FORMES CLINIQUES

II.E.2.1. FORMES MINEURES

Pour une paracétamolémie mesurée en dessous de la ligne A reliant 200 mg/l à la 4^{ème} heure et 30 mg/l à la 15^{ème} heure, l'hépatite est habituellement absente ou bénigne.

La symptomatologie peut être absente, mais les signes peuvent être retardés.

Une surveillance, avec si nécessaire d'autres dosages, s'impose.

II.E.2.2. FORMES MOYENNES

Lorsque la paracétamolémie se situe au dessus d'une ligne A reliant 200 mg/l à la 4^{ème} heure et 30 mg/l à la 15^{ème} heure, l'intoxication doit être considérée comme préoccupante.

Une surveillance des constantes, hémodynamiques et biologiques, s'impose. La prise en charge doit être complète, avec si nécessaire, transfert dans une unité de soins intensifs.

II.E.2.3. FORMES GRAVES

Lorsque la concentration plasmatique de paracétamol est située au-dessus d'une ligne B reliant 300 mg/l à la 4^{ème} heure et 45 mg/l à la 15^{ème} heure, la probabilité de développer une atteinte hépatique sévère est de l'ordre de 90%

Symptomatologie

Des troubles de la conscience et/ou une acidose métabolique peuvent être observés en dehors de toute atteinte hépatique dès les premières heures de l'intoxication lorsque la paracétamolémie est très élevée.

Quand l'atteinte hépatique est grave, une encéphalopathie hépatique apparaît vers le 5^{ème} jour avec confusion, astérixis, foetor hépaticus et puis coma profond avec œdème cérébral chez 80% des patients passant au stade 4 de l'encéphalopathie, conduisant au décès vers le 7^{ème} jour.

Ce tableau s'accompagne souvent d'une hyperpnée, d'une hypotension artérielle et de troubles hémorragiques (coagulation intravasculaire disséminée et thrombopénie). Des cas de myocardite ont également été décrits.

Signes biologiques

Des signes d'insuffisance hépatocellulaire apparaissant vers le 2^{ème} ou 3^{ème} jour avec hyperbilirubinémie conjuguée, effondrement du complexe prothrombinique (II,V,VII,X), baisse du fibrinogène et acidose lactique, hyperammoniémie

A ce stade de gravité, on observe une hypophosphatémie avec hyperphosphaturie, en rapport avec le niveau d'atteinte hépatique. Elle serait du à une perte rénale en phosphates.

Au stade d'encéphalopathie terminale ,il existe également une CIVD ou une fibrinolyse ,une hypoglycémie et un syndrome hépato-rénal. Il convient de rechercher une acidose métabolique.

- Atteintes extra hépatiques pouvant influencer l'évolution
- Dès qu'une atteinte hépatique grave existe, une atteinte rénale est à craindre.
 Elle survient dans 70% des cas.
- En dehors de tout contexte éthylique une pancréatite aiguë peut être associée à une hépatite grave se traduisant par une violente douleur abdominale et par un iléus paralytique entre le 1^{er} et le 5^{ème} jour.
- L'infection est une complication fréquente lors des atteintes hépatiques majeures et une antibiothérapie empirique à large spectre est débutée dès que les différents prélèvements pour cultures sont effectués (MULCAHY H.E. et HEGARTY J.E., 1993; MAKIN A.J. et WILLIAMS R., 1994).

II.E.3.ELEMENTS DE SURVEILLANCE

La surveillance doit être :

♦Clinique

- digestive, notamment hépatique.
- neurologique, en particulier des troubles de conscience,
- rénale, notamment de la diurèse.

▶Biologique

- Surveillance du bilan hydro-électrolytique en accordant une attention particulière à la glycémie
- Surveillance rénale : créatinine sanguine
- Surveillance hépatique: transaminases, bilirubinémie, taux de prothrombine. Ce bilan biologique est à réaliser une fois par 24 heures pendant 3 jours (sauf éléments évolutifs rendant sa répétitivité plus fréquente).
- Dosage de la paracétamolémie en se rappelant qu'il faut un délai minimal de 4 heures entre l'ingestion et le dosage, pour que le taux puisse être interprété.

II.E.4.CAS PARTICULIERS

II.E.4.1. CHEZ L'ENFANT

Chez l'enfant de moins de 5 ans, l'intoxication est accidentelle et le premier facteur limitant l'effet toxique est le vomissement spontané.

Les troubles digestifs sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte (GIROUD J.P. et coll., 1988).

Les enfants sont plus résistants que les adultes vis à vis de la toxicité du paracétamol du fait d'un *turnover* plus rapide du glutathion. Ils ont également une plus grande capacité de sulfo-conjugaison que les adultes. Ils ont une meilleure chance des survie que les patients plus âgés lors des intoxications sévères. La mortalité chez l'enfant apparaît comme exceptionnelle(PATEL F., 1992).

II.E.4.2. CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Après une intoxication aiguë par le paracétamol chez la femme enceinte, il n'y a pas d'indication obligatoire d'interruption thérapeutique de grossesse. Cependant des études ont montré que plus on débutait précocement le traitement par N.A.C chez la femme enceinte, plus on diminuait l'incidence d'avortements spontanés et de morts fœtales. Des lésions fœtales avec troubles de l'hémostase sont possibles s'il existe une hépatotoxicité chez la mère .

Le paracétamol peut passer la barrière placentaire. A 18 semaines les hépatocytes foetaux peuvent métaboliser le paracétamol mais approximativement 10 fois moins vite que chez l'adulte. Les autres

mécanismes (conjugaison ...) ne sont pas clairement élucidés mais on pense que le foie foetal serait moins exposé aux effets toxiques du paracétamol que le foie adulte (JANES J. et ROUTLEDGE P.A., 1992; CETARUK W. et coll., 1996).

II.E.4.3. SURDOSAGE PROLONGE

Une élévation des taux de transaminases plasmatiques et, à un moindre degré, des phosphatases alcalines, parfois accompagnée de subictère et d'hépatomégalie, a été rapportée après consommation régulière de paracétamol.

Les doses quotidiennes utilisées (3 à 6g) étaient habituellement supérieures à la posologie recommandée.

La latence d'apparition s'échelonnait de trois semaines à un an et une nouvelle administration provoquait habituellement une réapparition des troubles.

D'autres études réalisées chez des patients atteints d'hépatite chronique n'ont pas montré d'aggravation des signes cliniques et biologiques lors de l'utilisation de doses thérapeutiques pendant une durée inférieure à deux semaines.

II.E.5.FACTEURS PRONOSTIQUES

L'absence de troubles digestifs initiaux n'a pas forcément de signification pronostique favorable.

L'apparition de troubles de la conscience , de convulsions, de troubles de la coagulation sont des éléments de mauvais pronostic.

L'hypophosphatémie et l'hyperphosphaturie semblent bien corrélées à la sévérité des lésions hépatiques.

Le pH et le temps de prothrombine seraient des éléments possédant une valeur prédictive lors des intoxications au paracétamol (JANES J. et ROUTLEDGE P.A., 1992; CHAN TYK., 1996).

II.E.6.EVOLUTION

Si l'atteinte n'est pas majeure ,la normalisation des fonctions hépatiques se fait en 5 jours et l'architecture du parenchyme hépatique redevient normale en moins de 3 mois.

En cas de survie, il n'y a jamais d'évolution vers une hépatite chronique ou une cirrhose (JAEGER A. et coll., 1987; GIROUD J.P. et coll., 1988; THOMAS S.H.L., 1993).

III.TRAITEMENT DE L'INTOXICATION AIGUE AU PARACETAMOL

III.A.INTRODUCTION-PRINCIPES GENERAUX

Devant une intoxication dont on ne connaît exactement les facteurs responsables, et compte tenu de la fréquence de l'ingestion de paracétamol, il convient que les premiers intervenants mettent en œuvre les moyens nécessaires pour éliminer ou affirmer la participation d'un tel médicament à l'intoxication.

Sur les lieux de l'intoxication, il appartiendra au médecin traitant, aux pompiers, aux ambulanciers, aux équipes de SMUR, à la fois d'interroger l'intoxiqué ou ses proches, et de rechercher d'éventuels emballages vides.

Devant la moindre suspicion d'intoxication au paracétamol, si la prise en charge du malade est médicalisée, il apparaît comme utile de mettre en place le traitement par antidote spécifique.

Le deuxième élément important à recueillir, dès ce stade de la prise en charge, est celui de l'horaire précis de l'intoxication.

L'hospitalisation s'impose dans tous les cas.

A l'admission aux urgences, le médecin responsable (interne, médecin référant, réanimateur de garde), aura pour tache de compléter l'information initiale, en se centrant sur des points essentiels à savoir :

- ♦ Horaire de l'ingestion
- dose absorbée
- présence ou non de vomissement après ingestion
- substances ingérées concomitamment

En fonction de l'horaire de l'ingestion, seront prises les décisions :

- ♦ de lavage gastrique
- ◆ de dosage immédiat ou plus retardé de la paracétamolémie, ceci dans
 l'esprit de ne pas multiplier les dosages onéreux

En l'absence de renseignements précis sur l'horaire d'ingestion, il peut être effectué un premier dosage de paracétamolémie dès l'arrivée du patient en sachant que d'autres dosages seront nécessaires.

En l'absence de notion précise sur la quantité ingérée, ce même dosage permet une approximation initiale.

Dans tous les cas, et en attendant le résultat du dosage, l'administration IV de N.A.C sera poursuivie lorsque débutée sur les lieux de l'intoxication, ou initiée.

L'administration éventuelle de charbon activé sera utilement complétée par l'administration d'un accélérateur du transit. Des réserves sont souvent émises sur l'administration de cette substance chez les sujets n'ayant pas un état de conscience suffisant.

La poursuite de l'administration IV de N.A.C, dépendra en fait de l'évaluation de la gravité de l'intoxication faite soit sur les chiffres de la paracétamolémie mesurée après la 4^{ème} heure suivant l'intoxication, soit sur la pente d'élimination du paracétamol, en tous les cas, sur une évaluation toxicocinétique précise de la situation du malade.

Ce schéma vaut essentiellement pour les intoxications dont la gravité principale est due à l'ingestion de paracétamol.

Lorsque l'intoxication est mixte, associant du paracétamol à des psychotropes ou à de l'éthanol, il conviendra de prendre en charge les différentes composantes de l'intoxication.

On peut dès lors être amené à mettre en œuvre des techniques de réanimation classiques, adaptées à l'état de gravité du malade.

On peut également être confrontés aux difficultés inhérentes à l'état d'ébriété.

Dans tous les cas, il conviendra de se souvenir de la gravité du risque d'atteinte hépatique, voire rénale, de l'ingestion de paracétamol.

Une étude en Grande Bretagne a montrée que la prise en charge de l'intoxiqué au paracétamol n'était pas suffisamment connu des internes, notamment au niveau de la prise de renseignements (antécédents médicaux de prise de médicaments, notion d'alcoolisme chronique) et quant à l'intérêt de l'administration tardive de la N.A.C (HULBERT D.C. et coll., 1995).

Il est probable que la même étude en France amènerait les mêmes conclusions.

III.B.MOYENS THERAPEUTIQUES

III.B.1.TRAITEMENT EVACUATEUR

(HARRY P. et VARACHE N., 1991; MAKIN A.J., 1994; JONVILLE-BERA A-P. et AUTRET E., 1994; LARSEN L.C. et FULLER S.H., 1996; CETARUK E.W. et coll., 1996).

Les vomissements provoqués n'ont d'intérêt qu'à la phase très précoce (1ère heure).

Le lavage gastrique est efficace même s'il est pratiqué plusieurs heures après l'ingestion (jusqu'à la 6ème heure) et il doit être entrepris dès que la dose ingérée est supérieure à 100 mg/kg, bien que certains auteurs ne lui trouve pas d'utilité après la 4ème heure.

L'évacuation digestive est encore utile au-delà des 6 premières heures, lorsqu'il y a prise d'un médicament ralentissant le transit digestif (anticholinergiques, propoxyphène, aspirine).

Une étude a montré que seulement 13% des malades qui avaient subi une évacuation gastrique présentaient des troubles sévères contre 36% pour ceux qui n'avaient pas eu ce traitement.

Du lavage gastrique ou du sirop d'IPECA® on préférera la première solution, car elle ne gène pas l'administration par la suite d'antidotes per os ou de charbon activé. De plus le sirop d'IPECA® peut masquer en provoquant des vomissements les premiers signes de l'intoxication au paracétamol

Chez l'enfant, il est préconisé de donner lors d'ingestions accidentelles, du sirop d'IPECA® à la maison (ROSE S.R., 1994).

Une étude a été effectuée sur l'intérêt d'un lavage gastrique avec une solution de polyéthylène-glycol. Il semble que l'adjonction de ce traitement à la N.A.C-IV puisse être intéressante mais nécessite plus d'évaluation (HASSIG SR. et coll., 1993).

III.B.2.EPURATION DIGESTIVE

(WEBER M. et coll., 1990; CHAMBERLAIN J.M. et coll., 1993; ROSE S.R., 1994)

Le charbon activé diminue l'absorption du paracétamol, surtout lorsqu'il est administré dans la 1^{ère} heure qui suit l'intoxication

Une dose unique de 50g chez l'adulte et de 1g/kg chez l'enfant est préconisée en fin de lavage gastrique quand la N-acétylcystéine est donnée par voie parentérale. Cette prescription ne sera pas renouvelée étant donné l'absence de cycle entéro-hépatique du paracétamol au cours de son métabolisme).

Il peut être administré par sonde gastrique chez les patients refusant ou trouvant trop désagréable la prise per os.

Les effets indésirables à type de constipation peuvent être prévenu par l'administration conjointe de laxatifs.

Le Charbon activé peut améliorer l'efficacité du traitement évacuateur mais il empêche le traitement par la N.A.C per os.

III.B.3.ANTIDOTES

III.B.3.1.INTRODUCTION

On sait que la molécule détoxifiant le NAPQI et empêchant par la même son action cytotoxique est le glutathion.

En théorie, ce serait l'antidote idéal car il restaurerait ainsi les stocks épuisés, mais son passage cellulaire est médiocre et il n'y a donc pas d'utilisation clinique possible (WEBER M. et coll., 1990; DELANTY N. et FITZGERALD D.J., 1996).

On a donc recherché des substituts actifs de glutathion comme antidotes dans l'intoxication aiguë par paracétamol.

Depuis 1973, on a utilisé chez l'homme la pénicillamine, la cystéamine, la méthionine et la N-acétylcystéine qui sont des substances pourvoyeuses de groupements sulfhydriles ou précurseurs de glutathion.

III.B.3.2.LA PENICILLAMINE

Des essais avec la pénicillamine ont montrés que sur 5 patients traités par 2,5g suivi de 2g 20heures après, 4 n'ont pas développés de dommages hépatiques. Deux d'entre eux ont cependant présenté une atteinte rénale.

La néphrotoxicité de la pénicillamine n'a pas rendu possible son utilisation comme antidote (THOMAS S.H.L., 1993).

III.B.3.3.LA CYSTEAMINE

La cystéamine augmente les concentrations intracellulaires en glutathion, son action bénéfique principale est d'empêcher la transformation de paracétamol en NAPQI.

Les résultats avec la cystéamine étaient encourageants, particulièrement si elle était administre tôt, mais ses effets toxiques ont rendu impossible son utilisation (THOMAS SHL., 1993).

III.B.3.4.LA METHIONINE

(JANES J. et ROUTLEDGE P.A., 1992; BRAY G.P., 1993; WARD S.J., 1995; SCHUELER L. et HARPER J.L., 1995; DELANTY N. et FITZGERALD D.J., 1996; ALLAIN P., 1996)

La méthionine (acide aminé) administrée per os (il n'existe pas de forme commerciale intraveineuse) n'est pas utilisable chez les patients présentant des vomissements ou en présence de charbon activé ou présentant une baisse de conscience. Cette molécule serait aussi efficace que la cystéamine intraveineuse et beaucoup mieux tolérée en administration orale.

Cependant, la méthionine (précurseur de la N.A.C) n'est pas utilisé, car l'enzyme responsable de sa conversion, serait inactivée lors d'intoxication au paracétamol.

Elle aggraverait une éventuelle encéphalopathie lorsqu'elle est administrée au delà de la 10^{ème} heure.

L'addition de méthionine aux préparations contenant du paracétamol a été suggéré. En 1993 une seule préparation de ce type a été commercialisée en Grande Bretagne.

III.B.3.5.LA CIMETIDINE

(ROLBAND G.C. et MARCUARD S.P., 1991; DONOVAN J.W. et BURKHART K.K., 1992; BURKHART K.K. et coll., 1995)

Les expérimentations animales ont montrées que la cimétidine à la dose de 50mg/heure serait un bon adjuvant au traitement par N.A.C. Son mécanisme d'action serait d'inhiber la production du métabolite réactif en bloquant le système enzymatique du cytochrome P450 (GITLIN N., 1995)

L'emploi de la cimétidine est a priori exclu en cas d'intoxication multiple, puisque l'inhibition de l'activité oxydasique du foie retarderait l'inactivation des toxiques (hypnotiques, antidépresseurs tricycliques,...) éventuellement associés au paracétamol.

De plus l'addition de cimétidine au traitement standard par N.A.C n'a pas prouvé une action protectrice hépatique supplémentaire lorsque le traitement est commencé entre la 8^{ème} heure et la 24^{ème} heure.

III.B.3.6.LA N.A.C

III.B.3.6.1. Introduction

L'administration de N.A.C (per os ou I.V) est reconnue comme étant toxicologiquement la plus efficace et la moins génératrice d'effets secondaires.

L'étude de cette molécule sera développée au chapitre prochain.

Ne sera exposé dans ce chapitre que l'éventail des différents protocoles actuels, leurs avantages et inconvénients, ainsi que les considérations d'ordre critique trouvées dans la bibliographie.

III.B.3.6.2. Protocole per os

III.B.3.6.2.1 Description

Les présentations utilisées sont le Mucomyst[®] ou le Fluimicil[®] en sachets de 200mg, Mucomyst[®] en ampoules de 2g/10ml. La dose de charge est de 140mg/kg, on administre ensuite 70mg/kg toutes les quatre heures jusqu'à un total de 17 doses. Ceci représente une dose totale de 1330mg/kg, sur 72 heures. L'administration de charbon activé devant être évitée dans ce cas.

C'est le seul protocole utilisé aux USA (admis par la FDA).

Un traitement systématique par N.A.C per os (si nécessaire par sonde naso-gastrique) sur 48 heures a été proposé. Ce protocole a été critiqué car risquant dans certains cas d'induire un traitement inutile, et dans d'autres plus sévères, d'être insuffisant (DE ROOS F.J. et HOFFMAN R.S., 1995; LEE W.M., 1995).

III.B.3.6.2.2 Avantages

Les avantages théoriques de la N.A.C sous ce mode d'apport sont :

- ♦ Simplicité de la voie d'apport.
- Coût moindre.
- ♦ Possibilité d'initialiser facilement le protocole à domicile.

III.B.3.6.2.3 Inconvénients

Les problèmes reconnus pour ce mode d'administration sont :

♦ Intolérance digestive (nausées, vomissements, diarrhée).

L'existence de vomissements rend l'absorption aléatoire et nécessite :

- Soit la répétition des doses de N.A.C, au terme desquelles il apparaît comme difficile d'évaluer la quantité de N.A.C biodisponible pour un effet thérapeutique.
- Soit l'administration par l'intermédiaire d'une sonde naso-gastrique.

On connaît les risques inhérents à ce type d'administration.

• Soit l'emploi d'anti-émétiques.

A ce propos l'Ondansétron (ZOPHREN®), utilisée habituellement dans le traitement symptomatique des troubles digestifs induits par les

chimiothérapies ou radiothérapies, ne provoquant pas de troubles extrapyramidaux ou de sédation comme les antagonistes dopaminergiques (qui risquent de masquer certains signes cliniques de l'intoxication par le paracétamol), a été employé dans cette indication. Bien que les résultats soient très intéressants, son emploi à titre préventif et même symptomatique est limité par son coût très élevé. (TOBIAS J.D. et coll., 1992).

♦ Goût désagréable.

Nécessité d'agrémenter par du jus de fruit ou du cola.

Durée d'administration et d'hospitalisation trop longues.

A ce sujet, il a été proposé dernièrement Outre-Atlantique de confier les dernières doses de N.A.C au patient, en ambulatoire (dans le cas d'intoxication de gravité moyenne), ceci dans un souci de maîtrise des dépenses de santé (DEAN B.S. et coll., 1996)

◆ Voie d'apport difficilement utilisable chez les patients inconscients.

Nécessité d'administration par sonde naso-gastrique...

♠ Impossibilité d'adjoindre concomitamment du charbon activé.

Il a été proposé d'augmenter la dose de charge de N.A.C per os lorsqu'on administre du charbon activé (si les patients se présentent dans l'heure suivant l'intoxication), on passerait de 140mg/kg à 235mg/kg pour la dose de charge

(CHAMBERLAIN J.M. et coll., 1993). Cette attitude semble risquée puisque l'on sait que les effets adverses de la N.A.C se manifestent à ce moment là.

D'ailleurs, il suffit pour certains de ne pas administrer concomitamment la N.A.C et le charbon activé (SMILKSTEIN M.J., 1994; SPILLER M.A. et coll., 1994).

III.B.3.6.3. Protocoles IV

III.B.3.6.3.1 Description

◆ Premier protocole : dose de charge : 150mg/kg dilués dans 250ml de sérum glucosé à 5% en quinze minutes, puis 50mg/kg dans 500ml de sérum glucosé à 5% en quatre heures, enfin 100mg/kg dans 1000ml de sérum glucosé à 5% sur les 16 heures suivantes .C'est le protocole préconisé en France.

La dose totale est de 300mg/kg

- ◆ Deuxième protocole : (BISMUTH) présente une variante par rapport au premier, elle consiste en l'administration de la dose de charge sur 30 minutes.
- ◆ Troisième protocole: Smilkstein a proposé un traitement par N.A.C IV prolongé qui consiste à administrer 140mg/kg en 1 heure suivi toutes les 4 heures d'une dose de 70mg/kg (sur 1 heure) 12 doses soit 980mg/kg sur 48 heures (SMILKSTEIN M.J. et coll., 1991; CHAN T.Y.K., 1994).

III.B.3.6.3.2 Ayantages

- ◆ Durée d'administration plus courte.
- ◆ Certitude d'un apport de l'antidote du fait de la voie d'administration.
- Génération de moins d'effets secondaires.

III.B.3.6.3.3 Inconvénients

Les effets indésirables sont liés au régime de dose initial, ou à un surdosage accidentel, et surviennent dans une proportion inquiétante allant jusqu'à 14,3% des patients traités (CHAN T.Y.K., 1994).

Les manifestations cliniques de ces surdosages sont représentés par :

- ◆ Des réactions secondaires à une histamino-libération dose dépendante, à type d'urticaire, de bronchospasme, d'oedème de Quincke, d'hypotension
- ◆ Des dyspnées, des vertiges, des nausées et vomissements
- ◆ Un cas d'arrêt respiratoire sans signe d'asthme suite à l'administration de N.A.C IV a été décrit chez une asthmatique, la responsabilité de l'antidote ne faisant aucun doute pour les auteurs (REYNARD K. et coll., 1992).
- ◆ Des cas mortels imputés à un surdosage ont été décrits.

Afin de contrecarrer ces effets secondaires, il est préconisé actuellement :

- de stopper la perfusion,
- d'administrer des anti-histaminiques,
- éventuellement de perfuser avec des macromolécules.
- L'éventuelle reprise du traitement antidotique est conseillé à un débit plus lent.

III.B.3.6.4. Conclusion sur les protocoles actuels de N.A.C

Pour Smilkstein, le protocole IV sur 20 heures est moins efficace que le protocole per os quand il est administré après la 10^{ème} heure et ne servirait à rien après la 16^{ème} heure. Son protocole IV sur 48 heures serait aussi bon que celui per os et plus efficace que le protocole IV sur 20 heures quand il est commencé avant la 10^{ème} heure (SMILKSTEIN M.J. et coll., 1991).

Des études ont montré que le traitement par N.A.C pouvait être différé jusqu'à la 8^{ème} heure post-ingestion, ceci permettant d'attendre le dosage de la paracétamolémie pour voir si l'antidote est requis (LEWIS R.K. et PALOUCEK F.P., 1991; SCHUELER L. et HARPER J.L., 1995).

Il est reconnu par les auteurs que le traitement par N.A.C doit être poursuivi tant que persistent des perturbations hépatiques, ou si le paracétamol est détectable au delà des 24 premières heures. . (BRAY G.P., 1993).

L'administration tardive de N.A.C (jusqu'à la 36^{ème} heure) est reconnu comme étant bénéfique en terme de morbidité et de mortalité (JONVILLE-BERA

A-P. et AUTRET E., 1994; WINKLER E. et HALKIN H., 1992; HARISSON K.R. et coll., 1990).

III.B.3.7.CONCLUSION SUR LES ANTIDOTES

La N.A.C apparaît comme le traitement de choix des intoxications au paracétamol.

Le mode d'apport I.V n'est pas adopté par tous , la précocité de l'administration afin de limiter l'hépatotoxicité n'est pas non plus acquise pour tout le monde, par contre, il semble que l'administration tardive soit uniformément reconnue comme bénéfique, même dans les cas les plus graves (KEAYS R. et coll., 1991 ; BLOCK R. et coll., 1992 ; WINKLER E. et HALKIN H., 1992 ; JANES J. et ROUTLEDGE P.A., 1992 ; SHEINER P. et coll., 1992 ; BRAY G.P., 1993 ; MULTIMER D. et NEUBERGER J., 1993 ; VAN VYVE T.H. et coll., 1993 ; VIALLON A. et coll., 1994 ; DHAWAN A. et SORRELL M.F., 1996).

III.B.4.TRANSPLANTATION HEPATIQUE

(BRAY G.P., 1993; JONVILLE-BERA A-P. et AUTRET E., 1994; MAKIN A.J., 1994; DEGROOTE J. et STEENBERGEN W.V., 1995; WENDON J.A. et WILLIAMS R., 1995)

Devant la survenue d'une hépatite grave, il est indispensable de prendre contact avec une unité de greffe hépatique le plus tôt possible et ce sans attendre l'installation de l'encéphalopathie hépatique.

Chez les patients pour lesquels une transplantation hépatique est récusée ou lorsqu'un greffon compatible n'est pas disponible ,il serait peut être utile de poursuivre l'antidote jusqu'à une hypothétique amélioration clinique et

biologique. Le dosage du facteur VII, marqueur précoce de l'amélioration de la fonction hépatique, pourrait être utilisé dans ce but (REY C. et coll., 1995).

Les indications à une éventuelle transplantation hépatique sont :

- **♦** pH < 7,3
- ♦ Temps de Prothrombine > 180s moins de 24 heures post-overdose
- Association de : encéphalopathie stade 3, Temps de Prothrombine > 100s
 ou INR > 7, créatininémie > 300μmol/l

Les contre-indications à la transplantation hépatique sont :

(MAKIN A.J. et coll., 1995; REY C. et coll., 1995)

- ♦ Présence d'un sepsis.
- ♦ hypotension artérielle réfractaire au traitement.
- ◆ coma secondaire à l'œdème cérébral.
- antécédents de suicides répétés.

Les atteintes hépatiques graves suite à une intoxication au paracétamol représentent 50% des admissions en unités de soins intensifs hépato-gastrique en Grande-Bretagne (MULCAHY H.E. et HEGARTY J.E., 1993).

Dans les cas d'intoxications sévères vues tardivement avec atteinte hépatique grave et indication à transplantation hépatique, il a été proposé l'induction d'une hypothermie qui en diminuant les métabolismes protégerait ces malades à haut risque (BLOCK R. et coll., 1992).

Des cas d'intoxications sévères vues tardivement avec atteinte hépatique grave ont été traités par hémoperfusion sur charbon et/ou par dialyse à haut débit. Les résultats ont montré une moindre mortalité et morbidité, mais cette étude montre là encore que plus le délai de traitement est tardif, plus les risques encourus par le malade sont importants. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer ces propositions (HIGGINS RM. et coll., 1996).

III.C.CONCLUSION

Du fait de l'augmentation des cas d'intoxication au paracétamol, il paraît utile de rechercher le meilleur traitement et d'uniformiser l'attitude thérapeutique. Pour cela il est clair :

- ♦ Que la prise en charge de l'intoxication doit être médicalisée au plus tôt
- ◆ Que l'interrogatoire précis, et le plus précoce possible, doit s'attacher à connaître l'horaire de l'ingestion ainsi que la quantité de toxique absorbée.
- ◆ Que la notion de vomissements ainsi que l'état de réplétion gastrique (au moment de l'ingestion toxique) doivent être notés.

◆ Que le traitement doit comporter, outre les mesures de conditionnement habituel d'un malade, une évacuation gastrique précoce, l'administration éventuelle de charbon activé et avant toute chose l'administration de l'antidote.

Au vu de l'analyse des études faites, il apparaît que la N.A.C par voie I.V apporte la meilleure protection en terme d'efficacité antidotique. Le problème majeur restant à résoudre est représenté par les effets indésirables liés au surdosage lors de la dose de charge.

C'est dans ce but que le nouveau protocole a été étudié.

IV.ETUDE D'UN NOUVEAU PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DE LA N.A.C I.V

IV.A.INTRODUCTION

Compte tenu:

- ♦ de l'innocuité de l'antidote utilisé selon le protocole proposé
- ♦ de la rapidité de l'absorption du paracétamol
- ♦ de la précocité des lésions en l'absence de soutien thérapeutique

il apparaît comme opportun d'entreprendre le traitement dès qu'a été acquise la notion d'intoxication, c'est à dire au mieux lors de la prise en charge préhospitalière, au pire dès l'admission dans une unité d'urgence.

Il sera toujours temps, au vu d'un résultat de dosage plasmatique effectué sur un prélèvement situé à plus de 4 heures de l'absorption, d'interrompre ce traitement.

IV.B.LA N.A.C

IV.B.1.HISTORIQUE-GENERALITES

(COTGREAVE I.A., 1997)

La N.A.C est un composé contenant un soufre qui a été utilisé en pratique clinique depuis le milieu des années 1950.

Historiquement la N.A.C a été introduite pour le traitement des affections pulmonaires congestives et obstructives, principalement celles associées à une hypersécrétion de mucus, c'est à dire la bronchite chronique.

La N.A.C a aussi été utilisée depuis le milieu des années 1970 comme le médicament de choix dans le traitement de l'intoxication par le paracétamol.

Plus récemment, ce médicament a connu une forme de renaissance et les recherches actuelles portent sur son utilisation dans le traitement de la toxicité pulmonaire de l'oxygène et du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

Des études exploratoires ont aussi été effectuées dans le traitement d'un grand nombre d'inflammations aiguës ou chroniques, et dans un certain nombre d'affections impliquant le système immunitaire tel que les affections à V.I.H.

En plus de ces utilisations cliniques, ce composé a dans les années récentes, été utilisé de manière croissante comme instrument pour la recherche fondamentale, particulièrement concernant les aspects moléculaires et cellulaires de la régulation de l'apoptose et de la transcription génique.

Cette diversité apparente de l'utilisation pharmacologique de la N.A.C est pratiquement unique et est due à des propriétés chimiques multiples du thiol-cystéinyl de la molécule.

Ces propriétés incluent le caractère nucléophile et les interactions rédox, particulièrement avec d'autres membres du groupe 14 des éléments (oxygène et sélénium) qui lui procurent des propriétés de nettoyeur et des propriétés anti-oxydantes aussi bien que la capacité de subir une transhydrogénation ou des réactions d'échange thiol-disulfide (TDE) avec d'autres couples rédox contenant des thiols.

La N.A.C est utilisée pour les intoxications au paracétamol, d'autres indications potentielles ont vues le jour sur la base de travaux expérimentaux lors d'autres intoxications: bromobenzène, tétrachlorure de carbone, gaz moutarde, chloroforme, acrylonitrile, mais aussi prévention du syndrome post intervallaire dans les intoxications au monoxyde de carbone (DALHOFF et coll., 1991)

IV.B.1.1.PROPRIETES

Sa formule développée est :

La N-Acétyl-L-cystéine:

Son pKa est de 9,6, c'est un réducteur puissant

Selon REPINE (1992), la N.A.C pourrait exercer ses propriétés antioxydantes par trois voies :

- La première serait une réaction directe, non enzymatique, sur le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée).
- La deuxième serait due au rôle de fournisseur de cystéine de la N.A.C,
 permettant une augmentation des taux intracellulaires de GSH.

La cystéine est un acide aminé porteur du groupe -SH, essentiel pour la fonction antioxydante du glutathion.

 Une troisième possibilité, pour laquelle il existe moins de données est que la N.A.C stimulerait la synthèse hépatique de GSH et par conséquent sa libération par le foie.

Le GSH serait alors incorporé à d'autres cellules et augmenterait leurs défenses antioxydantes.

Elle exerce donc une action protectrice et détoxifiante en agissant comme fournisseur de radicaux sulfhydryles, antioxydant, chélateur de radicaux libres et précurseur de glutathion intracellulaire.

Secondairement la N.A.C préserve l'homéostasie du calcium intracellulaire dont la perturbation est responsable de l'activation d'enzymes hépatotoxiques (en préservant de l'oxydation les groupements thiolates des translocases calciques) (REY C. et coll., 1995; DE GROOTE J. et coll., 1995).

La N.A.C n'est pas hépatotoxique chez l'homme, même administrée longtemps après l'intoxication comme cela avait été suggéré chez l'animal.

De plus , elle pourrait fournir des sulfates nécessaires à la sulfo-conjugaison favorisant ainsi l'élimination du paracétamol.

Il a été suggéré que les propriétés antioxydantes de la N.A.C protégeraient contre les dommages causés par l'accumulation des neutrophiles au niveau de la microvascularisation. La N.A.C neutraliserait les radicaux libres (potentialisant la toxicité du paracétamol) fabriqués par l'accumulation de polynucléaires intra-hépatiques au cours des hépatites (VIALLON A. et coll., 1994; BAUD F. et coll., 1992).

La survenue de micro-embols serait pour une part responsable, de l'importance des lésions de nécrose dans les régions péri-acinaires (DEGROOTE J. et STEENBERGEN W.V., 1995).

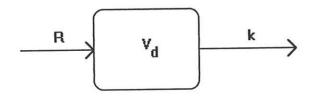
IV.B.2.PHARMACOCINETIQUE

Nous n'aborderons pas les caractéristiques de la cinétique de la N.A.C per os en raison du choix du mode d'apport I.V.

Les nombreuses études sont discordantes du fait des difficultés de dosage de la N.A.C.

Lors de l'administration intraveineuse de 300 mg/kg de N.A.C en 20 heures (protocole actuellement reconnu) de moyenne chez 18 patients, Donovan et coll. rapportent une Cmax de $547,5\pm136,3\mu g/ml$, elle apparaît à la fin de la perfusion de 15 minutes et décroît rapidement jusqu'à $35,3\mu g/ml$. La clairance plasmatique moyenne est de $0,186\pm0,52\mu l/min$, la T1/2 est de $3,84\pm1,24$ heures. Dans cette étude la N.A.C est dosée par H.P.L.C et la cinétique n'est pas modifiée en présence de lésions hépatiques (BAUD F. et coll., 1992).

En cas d'administration I.V, la N.A.C. suit une cinétique linéaire selon un modèle à un compartiment : l'organisme est assimilé à un compartiment unique, de volume (VD).



On considère alors que l'élimination se fait à une vitesse proportionnelle à la concentration plasmatique (cinétique linéaire), si la N.A.C est administrée sous forme de perfusion à débit constant (R), l'équation de sa concentration plasmatique en fonction du temps est :

$$-\frac{dC(t)}{dt} = k C(t) + R$$

- $\bullet \frac{dC(t)}{dt}$: représente la vitesse d'élimination
- k : représente la constante d'élimination
- R : représente le débit de perfusion

IV.B.2.1.DISTRIBUTION

IV.B.2.1.1. Fixation aux protéines plasmatiques

La N.A.C est liée à 78% aux protéines plasmatiques avec équilibre entre la forme libre et liée (64% sous forme d'une liaison protéique stable, 14% sous forme d'une liaison protéique labile) (BAUD F. et coll., 1992).

IV.B.2.1.2. Facteurs de variation

Les patients traités par des inducteurs enzymatiques doivent être traités par N.A.C dès que la paracétamolémie atteint 50% des valeurs habituellement considérées comme toxiques .

IV.B.2.2.BIOTRANSFORMATIONS

La N.A.C est désacétylée en 1-cystéine dans l'hépatocyte par une réaction enzymatique non affectée par les oxydants. La 1-cystéine va être utilisée comme précurseur du glutathion.

Les principales voies de métabolisme de l'acétylcystéine sont la cystéine, le glutathion, les sulfates inorganiques et quelques autres composés en très faible proportion (BAUD F. et coll., 1992).

IV.B.2.3.ELIMINATION

IV.B.2.3.1. Excrétion rénale du produit inchangé

L'élimination est urinaire pour 30 à 60% de la dose ingérée, sous forme de sulfate inorganique, de taurine, et de N.A.C non modifiée.

Cette élimination se fait lentement, 20% de la dose est éliminée en 24 heures (BAUD F. et coll., 1992 ; GIROUD J.P. et coll., 1988)

IV.B.2.3.2. Autres voies d'excrétion

Une fraction est éliminée dans les fécès, une autre fraction est intégrée au pool des acides aminés après désacétylation intra-cellulaire.

IV.B.2.3.3. Clairance

La demi-vie de la N.A.C chez l'homme est de 2,5 à 5,7 heures.

Après prise orale de N.A.C, le pic de concentration plasmatique est atteint en 2 à 3 heures et des taux élevés se maintiennent après 24 heures (GIROUD JP. et coll. , 1988; THOMAS SHL. , 1993).

IV.C.NOUVEAU PROTOCOLE DE TRAITEMENT PROPOSE

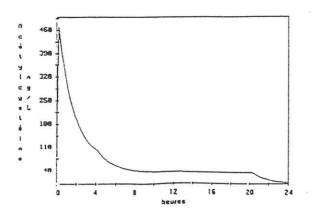
IV.C.1.HISTORIQUE-GENERALITES

Le nouveau protocole est utilisé dans l'unité d'accueil du service des urgences du C.H.R.U. Dupuytren à Limoges depuis 1994.

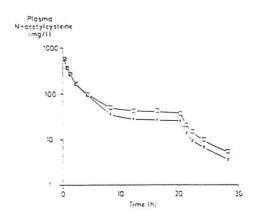
L'élaboration de ce schéma d'apport a été motivé par le constat d'une différence très importante de régime de dose entre la dose de charge initiale et les doses ultérieures, (DUMONT D, document non publié)

Il a pu être calculé à partir des données de la cinétique de la N.A.C, que le protocole généralement utilisé avait toute chance de placer le sujet traité, dans un domaine de concentration plasmatique de N.A.C, générateur d'effets indésirables tels que nausées et vomissements (DUMONT D. et DEBORD J., document non publié).

La modélisation fournissait la courbe suivante :



Ces résultats initiaux sont en accord avec les données publiées par Prescott dès 1989 qui montrent qu'avec le rythme d'apport antérieurement utilisé les concentrations plasmatiques initiales sont de l'ordre de 550 mg/l.

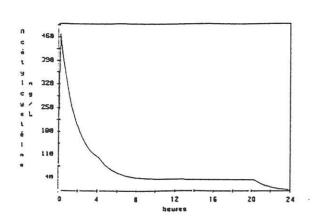


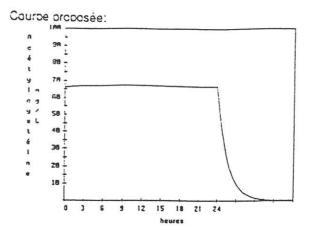
d'après (PRESCOTT L.F. et coll., 1989)

Le nouveau protocole proposé conserve un apport initial rapide, juste nécessaire pour atteindre des taux plasmatiques de N.A.C considérés comme utiles et dépourvus d'effets secondaires doses-dépendants.

En outre, en partant de l'idée fondamentale que l'on ne maîtrise pas dès le départ, l'appréciation de la durée nécessaire du traitement (variant en fait selon les doses de paracétamol réellement ingérées), il n'a pas semblé utile de conserver un régime d'apport variable dans le temps comme dans le protocole antérieur.

La juxtaposition des représentations graphiques des concentrations plasmatiques théoriques de N.A.C fondées sur les données publiées de la cinétique de la N.A.C explicite ces éléments.





IV.C.2.CHOIX DE LA VOIE D'APPORT

Il est clair que si le régime d'apport de l'antidote conduit à des effets indésirables de même nature que ceux produits par le toxique, il sera difficile d'imputer à l'un ou l'autre les effets observés.

Par ailleurs, des apports répétés par voie orale, entrecoupés de vomissements empêchent toute maîtrise réelle de l'appréciation de la quantité de N.A.C absorbée.

En outre, la voie orale est la seule voie utilisable pour l'utilisation du charbon activé.

Il est donc d'une logique élémentaire :

◆ de privilégier la voie IV pour l'antidote avec un régime de dose évitant les effets indésirables à type de vomissements ♦ de garder la voie orale pour l'administration éventuelle de charbon.

On notera également qu'en cas de troubles de la conscience, la voie IV est la seule utilisable.

IV.C.3.CHOIX DU MOMENT DE L'APPORT

Le nombre et l'issue des formes graves, tels qu'exposés antérieurement imposent la mise en œuvre du traitement antidotique dans les délais les plus courts.

Il faut redire ici que le dosage de la paracétamolémie n'est interprétable au minimum qu'après la 4^{ème} heure suivant l'intoxication.

Les conditions réelles d'admission des patients (arrivée tardive, intoxications polymédicamenteuses, temps de réaction des intervenants médicaux), sont telles qu'il apparaît comme nécessaire de privilégier la prévention des atteintes hépatiques et/ou rénales.

Dés lors, il convient devant toute suspicion d'intoxication comportant du paracétamol, d'inciter les premiers intervenants d'une prise en charge médicalisée, à débuter le traitement antidotique dès l'étape pré-hospitalière.

Au total, les avantages attendus de ce nouveau protocole sont :

L'absence de retard à la mise en œuvre du traitement

- ♠ L'évitement des concentrations plasmatiques excessives engendrant les effets secondaires
- ◆ L'usage de doses permettant, sans modification de posologie, de poursuivre
 la thérapeutique aussi longtemps que nécessaire
- La possibilité d'adjoindre toute autre technique de réanimation
- ◆ L'évitement des évolutions défavorables génératrices de décès mais aussi de soins lourds, pénibles... et onéreux.

IV.C.4.LE PROTOCOLE

Il est proposé une administration parentérale pré-hospitalière (quand cela est possible) selon ce régime de dose :

- ◆ 20mg/kg en cinq minutes à la seringue électrique(S.E)
- ♦ suivi d'une perfusion de 300mg/kg pendant vingt-quatre heures, renouvelable si nécessaire, avec possibilité d'interruption si l'administration de l'antidote s'avère inutile.

Les perfusions de N.A.C se font avec du sérum glucosé à 5%.

On remarquera que le protocole proposé équivaut à une dose totale de N.A.C comparable au protocole actuel (soit 300mg/kg).

L étude a pour but non seulement d'apporter un nouveau protocole d'administration de la N.A.C IV mais aussi d'apporter une uniformité dans les traitements des intoxications au paracétamol

IV.C.5.VERIFICATION DES TAUX DE N.A.C REALISES A PARTIR DU PROTOCOLE

L'un des buts fondamentaux de cette étude était de vérifier, outre l'innocuité, l'efficacité du nouveau rythme d'apport de N.A.C. I.V.

Pour atteindre ce but, il était nécessaire de mesurer le plus exactement possible les taux de N.A.C. sériques réalisés en situation d'intoxication.

Les études de la N.A.C dans les systèmes biologiques présentent plusieurs problèmes :

- Le premier d'entre eux est que ce composé a peu de propriétés physiques à part l'activité rédox et la nucléophilicité de son groupement thiol qui permettent sa détection directe.
- Comme thiol typique la N.A.C peut s'oxyder en disulfide ou subir des réactions de transhydrogénation avec d'autres couples rédox-thiols, ce qui a pour conséquence l'introduction potentielle d'artefacts durant la manipulation des échantillons biologiques.
- Enfin les systèmes biologiques contiennent des thiols de bas poids moléculaire tels que la cystéine et le glutathion, qui possèdent des propriétés physiques et chimiques identiques à la N.A.C et qui sont des métabolites

primaires. Ainsi, l'approche analytique idéale pour la N.A.C dans les systèmes biologiques complexes doit piéger la formule réduite de la N.A.C aussi rapidement que possible (COTGREAVE I.A., 1997).

L'étude a été rendue possible par la mise en place au sein du laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie analytique du C.H.R.U. Dupuytren (Pr G LACHATRE), d'une technique de mesure de la N.A.C sérique.

Ainsi qu'en atteste l'exposé de la technique, plusieurs contraintes d'observance parfois difficiles dans le cadre de l'urgence, sont imposées tant aux cliniciens qu'aux analystes.

Le temps écoulé entre l'élaboration du protocole et ce travail traduit, outre la relative rareté des intoxications par le paracétamol dans la région Limousin, la difficulté de mise en place d'un protocole au sein d'un service d'urgence.

IV.C.6.METHODE DE DOSAGE DE LA N.A.C

IV.C.6.1.PRINCIPE

Cette méthode est inspirée de la technique publiée par Johansson & Leengren (1988): après déprotéinisation et ajout d'étalon interne, le sérum est injecté dans un système de chromatographie liquide haute performance (HPLC) réalisant une détection fluorimétrique de la N.A.C après qu'elle ait subi une double dérivation post-colonne.

IV.C.6.2.MATERIEL ET METHODE

Les prélèvements sanguins sont effectués dans des tubes Vacutainer® contenant de l'EDTA, les échantillons sont maintenus dans la glace et apportés immédiatement au laboratoire.

Dès réception des échantillons, le sérum est décanté et déprotéinisé par addition de 50µL d'acide perchlorique à 65% par mL de sérum.

Le surnageant est conservé à -80°C jusqu'à l'analyse.

A 200μL de surnageant sont ajoutés 50μL d'étalon interne (N-acétyl-pénicillamine à 2g/L dans le méthanol). Cent microlitres sont injectés dans le système chromatographique, constitué d'une pompe-seringue Applied Biosystem modèle 130 A, d'une colonne Nucleosil C 18 5μm (200×4,6 mm d.i.) et d'une phase mobile isocratique délivrée à un débit de 1,2mL/min. Cette phase mobile est constituée d'un mélange de 1% d'acétonitrile et de 99% d'une solution de NaH2PO4 à 5g/L et d'octane sulfonate à 85mg/L dans l'eau distillée, ajustée à pH 2,95 avec de l'acide orthophosphorique.

La dérivation post-colonne de la N.A.C nécessite au préalable une alcalinisation de l'effluent chromatographique qui est obtenue par l'apport continu, à 0,4 ml/min, d'un mélange contenant de l'acide citrique 0,033 M, de l'acide phosphorique 0,1M, de l'acide borique 0,057 M et de la soude 0,3 M, ramené à pH 12,4 avec de l'acide chlorhydrique concentré. La dérivation ellemême est réalisée en continu par l'apport de N-(1-pyrényl)-maléimide à 15mg/L dans l'acétonitrile, au débit de 70μL/min.

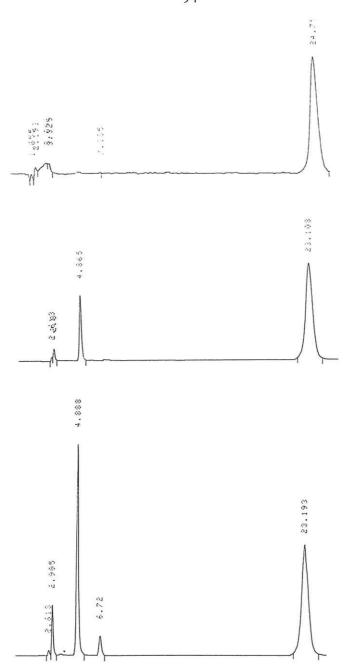
Le spectrofluorimètre (RF-551, SHIMADZU) est réglé sur une longueur d'onde d'excitation de 342 nm et une longueur d'onde d'émission de 389 nm.

IV.C.6.3.PERFORMANCE DE LA TECHNIQUE

Le temps de rétention chromatographique de la N.A.C est d'environ 6 min, celui de l'étalon interne de 26 min.

La limite de détection de la N.A.C dans les conditions précitées est de 25 ng/ml et sa limite de quantification de 50 ng/ml. La gamme de linéarité de la méthode s'étend jusqu'à 10.000 ng/ml. Pour les sérums contenant des concentrations supérieures à 10.000 ng/ml, le surnageant de déprotéinisation est dilué au 1/10 dans l'eau distillée avant ré-extraction.(cf: annexe 1)

Les tracés chromatographiques d'un sérum vierge de N.A.C, d'un sérum surchargé à 1000 ng/ml, et d'un sérum de patient (dilué au 1/10) renfermant de la N.A.C à la concentration de 30591 ng/ml, sont regroupés ici.



IV.C.7.PHARMACOCINETIQUE

Les estimations des paramètres pharmacocinétiques ont été réalisées par méthode Bayesienne, à l'aide du logiciel P.K.S. (Laboratoire Abott).

Les valeurs initiales de chaque paramètre, auxquelles ont été attribuées des coefficients de variation de 100%, sont :

• Pour la N.A.C.:

 $V_D=0,3L/kg$

CL=3,5ml/min/kg

• Pour le paracétamol :

V_D=0,75L/kg

 $V_{max} = 5mg/kg/h$

 $K_m = 100 \text{mg/L}$

Les courbes se rapportant aux six premiers cas sont reportées en annexes (dans l'ordre de l'exposé des cas cliniques).cf : annexes 2 à 9.

IV.D.CAS CLINIQUES

IV.D.1.CAS N°1

| Mme R. M.81 ans a été hospitalisée le 20/08/1996 à 11h20 suite à une tentative d'autolyse polymédicamenteuse | |
|--|--|
| Antécédents | |
| Médicaux | Syndrome dépressif avec tentative d'autolyse par benzodiazépines le 31/07/1996 |
| Chirurgicaux | Fibrome utérin |
| Situation familiale et | Veuve depuis 04/1996 (décès de l'époux d'une néoplasie |
| sociale | pulmonaire d'évolution rapide) |
| Traitements en cours | Traitement à visée psychotrope |
| | Oui, par son fils gastro-entérologue |
| paracétamol | |
| Historique des faits | |
| Circonstances | Se lève vers 9h, prends son petit déjeuner vers 9h30, monte dans sa chambre et ingère 60 comprimés de DOLIPRANE® 500, une plaquette de STABLON® et 1 flacon et demi de TEMESTA®. Trouvée à 10h30 par sa fille vivant avec elle, les secours sont prévenus. |
| Date de l'intoxication | 10h00 le 20/08/1996 |
| Dose de paracétamol | |
| ingérée | |
| Eléments cliniques | |
| Pouls | 98/min |
| Pression artérielle | 97/51 |
| Température | 37°C |
| Poids | 50 kg |
| Présence de vomissement | 1 durant le transport à l'hôpital, 1 abondant sur la sonde gastrique vers 11h45 |
| Anomalies cliniques | Patiente somnolente, examen cardio-pulmonaire retrouvant des râles ronflants diffus dans les 2 champs pulmonaires, sensibilité abdominale diffuse à la palpation, pupille en myosis réactif |
| Examens paracliniques | |
| ECG | Normal |
| Radio pulmonaire | Normale |
| Echographie abdominale | Normale |
| Fibroscopie gastrique | Non |

| | | | Eléments biologiques |
|--------------------------|---------|--------|---|
| Anomalies | du | bilan | Hyperleucocytose à 11 600gb/mm3 dont 73% de pnn |
| standard init | ial | | Glycémie 7mmol/l (patiente non à jeun) |
| Anomalies toxicologiques | | | Recherche de benzodiazépines dans le sérum positive |
| 0.1 | | | Paracétamolémie :4 010 µmol/l soit 605,5 mg/l |
| Situation po | ir rapp | ort au | Haut risque de toxicité hépatique |
| nomogramme | | | |
| Matthew à la | 4ème h | ieure | |

| Matthew à la 4ème heure | | | | |
|-------------------------|--|-------------------------------|--|--|
| | Traitement(s) insti | tué(s) | | |
| Oxygène | 41/min | | | |
| Perfusion | Sérum glucosé à 5% | | | |
| Sonde gastrique | Oui | | | |
| Lavage gastrique | à 12h15, malgré les 2 | vomissements | | |
| Charbon activé | Non | | | |
| Autres médications | Suite à un test montrant un moindre endormissement de la patiente, une seringue électrique d'ANEXATE[®] (0,2 mg/h) est mise en route. | | | |
| | • Une antibiotherapi est mise en route. | e empirique par AUGMENTIN® IV | | |
| Protocole FLUIMICIL | Date début : | Le 20/08/1996 à 13h30 | | |
| | Date fin: | Le 22/08/1996 à 13h35 | | |
| | Régime de dose : | 1g/5min SE puis 15g/24h | | |

| | Evolution des principales constantes biologiques mesurées | | | | | | | | |
|-------|---|-----|-----------|----------|----------|---------|------|------------|---------|
| Jour | heure | TGO | TGP | LDH | CPK | γGT | Urée | Créatinine | Amylase |
| 20/08 | 11h20 | 14 | 14 | - | 44 | - | 5,9 | 83 | 155 |
| 20/08 | 20h | 19 | 18 | - | - | - | 3,3 | 74 | 269 |
| 21/08 | 08h | 19 | 21 | 382 | 61 | - | 2,1 | 75 | 388 |
| 21/08 | 14h | 27 | 17 | - | - | 12 | - | - | - |
| 21/08 | 16h | 15 | 18 | 295 | 34 | - | 1,9 | 67 | 361 |
| 21/08 | 20h | 20 | 18 | - | - | 13 | - | - | - |
| 22/08 | 02h | 13 | 17 | - | | - | | - | _ |
| 22/08 | 08h | 14 | 17 | - | 26 | 15 | 2,1 | 76 | 262 |
| 22/08 | 14h | 13 | 15 | - | - | 13 | 3,5 | 86 | 283 |
| 22/08 | 20h | 14 | 17 | - | - | 14 | 3,7 | 97 | 311 |
| 23/08 | 08h | 18 | 20 | - | - | 15 | 3,6 | 82 | 224 |
| 23/08 | 15h | 19 | 23 | _ | 25 | 17 | 4,1 | 76 | - |
| 27/08 | - | 17 | 19 | 251 | - | 26 | 6,1 | 75 | 243 |
| 29/08 | - | 27 | 17 | 226 | - | 23 | 4,5 | 71 | 234 |
| 03/09 | - | 12 | 13 | 214 | - | 20 | 4,9 | 87 | 190 |
| 05/09 | - | 13 | 12 | 217 | - | 19 | 7,6 | 85 | 182 |
| | | | Evolution | on des a | autres p | aramèti | es | | |

- Elévation de l'hyperleucocytose à 19 700 gb/mm3 24 h après son admission, puis retour progressif à la normale en quelques jours.
- Hyperamylasémie initialement normale, s'élevant jusqu'à 388 UI/l le 21/08/1996 à 8h puis retour progressif à la normale le 03/09/1996, aucune autre élévation enzymatique.

| Evolution paracétamolémie/N.A.C. | | | | | | |
|----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|--------------------|--|--|
| Date | Heure prélèvement | N.A.C. (ng/ml) | paracétamol (µmol/l) | paracétamol (mg/l) | | |
| 20/08/96 | 11:45 | 0 | 4.010 | 605,50 | | |
| 20/08/96 | 14:00 | 38 277 | 3 342 | 504,60 | | |
| 20/08/96 | 17:00 | 43 304 | 2 195 | 331,40 | | |
| 20/08/96 | 20:00 | 42 116 | 1 736 | 262,10 | | |
| 21/08/96 | 00:00 | 44 772 | 1 512 | 228,30 | | |
| 21/08/96 | 04:00 | 52 448 | 1 065 | 160,80 | | |
| 21/08/96 | 08:00 | 52 996 | 466 | 70,40 | | |
| 21/08/96 | 14:00 | 43 282 | 93 | 14,00 | | |
| 21/08/96 | 20:00 | 14 888 | 20 | 3,00 | | |
| 22/08/96 | 02:00 | 26 358 | 6 | 0,90 | | |
| 22/08/96 | 08:00 | 39 231 | 0 | 0,00 | | |
| 22/08/96 | 10:00 | 43 706 | 0 | 0,00 | | |
| 22/08/96 | 14:00 | 43 726 | 0 | 0,00 | | |
| 22/08/96 | 14:40 | 30 591 | 0 | 0,00 | | |
| 22/08/96 | 15:00 | 16 763 | 0 | 0,00 | | |
| 22/08/96 | 16:00 | 7 191 | 0 | 0,00 | | |

- Evolution clinique
- Normalisation rapide des paramètres hémodynamiques.
- Amélioration rapide de l'état de conscience permettant un arrêt progressif de la perfusion d'ANEXATE[®] le lendemain.
- Arrêt de l'oxygénothérapie devant une remarquable stabilité de la saturation d'oxygène.
- Moins de 48 heures après son arrivée, ablation de la sonde gastrique le 28/08 au matin.
- Disparition de la sensibilité abdominale
- Pas de signe de pneumopathie évolutive.

| Pas de signe de pneumopatine evolutive. | | | | | |
|---|---|--|--|--|--|
| | Sortie | | | | |
| Date : | Le 23/08/1996, transfert en psychiatrie pour prise en charge du | | | | |
| | syndrome dépressif | | | | |
| Avis psychiatrique: | Syndrome dépressif franc évoluant à bas bruit depuis plusieurs | | | | |
| | années, majoré par le décès de son époux. | | | | |

IV.D.2.CAS N°2

| M. B. P.23 ans a été hospitalisé le 23/09/1996 à 0h11 suite à une tentative d'autolyse médicamenteuse | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| | Antécédents | | | | | |
| Médicaux | Pneumothorax droit en 1994, 3 précédentes tentatives d'autolyse depuis 04/1996 | | | | | |
| Chirurgicaux | Non | | | | | |
| Situation familiale et sociale | Etudiant Sciences (niveau DEA) | | | | | |
| Traitements en cours | Non | | | | | |
| Notion de toxicité du | Oui, du fait de ses études | | | | | |
| paracétamol | | | | | | |
| | Historique des faits | | | | | |
| Circonstances | Suite à des problèmes relationnels avec son frère ainsi que des | | | | | |
| | ennuis dans son travail, a ingéré vers 19h, 30 gélules de DI- | | | | | |
| | ANTALVIC® | | | | | |
| Date de l'intoxication | 19h00 le 22/09/1996 | | | | | |
| Dose de paracétamol | 12g | | | | | |
| ingérée | | | | | | |
| 2 | Eléments cliniques | | | | | |
| Pouls | 68/min | | | | | |
| Pression artérielle | 125/71 | | | | | |
| Température | 37°C | | | | | |
| Poids | 60 kg | | | | | |
| Présence de vomissement | Non | | | | | |
| Anomalies cliniques | Non | | | | | |
| 500 | Examens paracliniques | | | | | |
| ECG | Normal | | | | | |
| Radio pulmonaire | Normale | | | | | |
| Echographie abdominale | Non | | | | | |
| Fibroscopie gastrique | Non | | | | | |
| | Eléments biologiques | | | | | |
| DO REPRODUCTION OF THE SEC. | Hyperleucocytose à 17 700gb/mm3 | | | | | |
| standard initial | Légère élévation enzymatique hépatique avec des TGO à 56 | | | | | |
| A | UI/I (TGP normales) | | | | | |
| Anomalies toxicologiques | • | | | | | |
| | Risque faible ou absence de toxicité hépatique | | | | | |
| normogramme de Rumack | | | | | | |
| et Matthew à la 4ème | | | | | | |
| heure | | | | | | |

| | | Traitement | (s) institué(s) | |
|----------------|-------------------------------------|--------------------|-------------------------|------------------------------|
| Oxygène |] | Non | V | |
| Perfusion | : | Sérum glucosé à | 5% | |
| Sonde gastriq | | Non | | |
| Lavage gastri | | Non | | |
| Charbon activ | vé] | Non | | |
| Autres médica | ations | Non | | |
| Protocole FL | UIMICIL | Date début : | Le | 23/09/1996 à 1h45 |
| |] | Date fin: | Le | 23/09/1996 à 13h35 |
| |] | Régime de dose | : 1,2 | g/5min SE puis 18g/24h |
| | | Evolution | biologique | |
| Normalisation | n de l'hyperleuc | ocytose le lende | main | |
| | | | tamolémie/N.A.C | |
| Date | Heure prélèvemen | N.A.C t (ng/ml) | paracétamol (µmol/l) | paracétamol (mg/l) |
| 23/09/96 | 2:10 | 54 600 | 113 | 31,40 |
| 23/09/96 | 5:00 | 36 160 | 40 | 17,10 |
| 23/09/96 | 8:00 | 65 080 | 15 | 2,30 |
| | | Evolutio | n clinique | |
| | lu protocole de ce de risque to: | | d'augmentation de | e la paracétamolémie et du |
| | | So | rtie | |
| Date: | | syndrome dépres | ssif | trie pour prise en charge du |
| Avis psychiati | rique: | Prise en charge c | lu syndrome dépre | ssii en psychiatrie |

IV.D.3.CAS N°3

| Mme L. C. 25 ans a été hospitalisée le 19/08/1996 à 13h00 suite à une intoxication polymédicamenteuse | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | Antécédents | | | |
| Médicaux | Migraineuse | | | |
| Chirurgicaux | Appendicectomie | | | |
| Situation familiale et | 2 enfants (Fille 3 ans, Garçon 1 an), séparée du père de ses | | | |
| sociale | enfants | | | |
| Traitements en cours | Non | | | |
| Notion de toxicité du | Non | | | |
| paracétamol | | | | |
| | Historique des faits | | | |
| Circonstances | Vers 10h du matin, Mme L. voulait dormir mais se serait | | | |
| | trompé dans les médicaments et aurait pris 8g de paracétamol | | | |
| | plus DONORMYL® | | | |
| Date de l'intoxication | 10h00 le 19/08/1996 | | | |
| Dose de paracétamol | 8g | | | |
| ingérée | | | | |
| | Eléments cliniques | | | |
| Pouls | 81/min | | | |
| Pression artérielle | 140/91 | | | |
| Température | 37°C | | | |
| Poids | 80 kg | | | |
| Présence de vomissement | Non | | | |
| Anomalies cliniques | Céphalées modérées (migraineuse connue). | | | |
| | Se plaint de quelques douleurs épigastriques | | | |
| | Examens paracliniques | | | |
| ECG | Normal | | | |
| Radio pulmonaire | Normale | | | |
| Echographie abdominale | Non | | | |
| Fibroscopie gastrique | Non | | | |
| | Eléments biologiques | | | |
| The state of the s | Hyperamylasémie a 385 UI/l le 20/08 à 8h | | | |
| standard initial | 7 1 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 | | | |
| Anomalies toxicologiques | Paracétamolémie à 88,8 mg/l le 19/08 à 13h40 | | | |
| | Risque faible ou absence de toxicité hépatique | | | |
| normogramme de Rumack | * | | | |
| et Matthew à la 4ème | | | | |
| heure | | | | |

Traitement(s) institué(s)

Oxygène

Non

Sérum glucosé à 5% Perfusion

Sonde gastrique

Lavage gastrique

Lavage gastrique terminé à 13h45 peu productif

Charbon activé

Non

Autres médications Protocole FLUIMICIL Non Date début :

Le 19/08/1996 à 14h20

Date fin:

Le 20/08/1996 à 14h25

Régime de dose :

1,6g/5min SE puis 24g/24h

Evolution biologique

Elévation de l'hyperamylasémie le 20/08/96 à 8:00 à 385 UI/L, alors qu'elle avait été mesurée à 94 UI/L le 19/08/96 à 13:40.

| Evolution paracétamolémie/N.A.C | | | | | |
|---------------------------------|-------|------------------|-------------------------|--------------------|--|
| Date | Heure | N.A.C (ng/ml) | paracétamol (μmol/l) | paracétamol (mg/l) | |
| 19/08/96 | 13:40 | 155 | 588 | 88,80 | |
| 19/08/96 | 14:50 | 23 616 | | | |
| 19/08/96 | 18:00 | 74 364 | | | |
| 19/08/96 | 21:00 | 88 464 | | | |
| 20/08/96 | 03:00 | 5 374 | 9 | 1,40 | |

Evolution clinique

Interruption du protocole devant l'absence d'augmentation de la paracétamolémie et du fait de l'absence de risque toxique

Sortie

Date:

Le 20/08/1996

Avis psychiatrique:

- Voulait dormir, ne voulait pas attenter à ses jours
- Pas de suivi psychiatrique nécessaire.

IV.D.4.CAS N°4

| M. L. N. 22 ans a été hospitalisé le 09/10/1996 à 10h00 pour tentative d'autolyse polymédicamenteuse | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|
| | Antécédents | | | | | |
| Médicaux | Tentative d'autolyse précédente une semaine avant | | | | | |
| Chirurgicaux | Circoncision, luxation épaule droite | | | | | |
| | Vit avec sa mère, surveillant dans un lycée | | | | | |
| sociale | | | | | | |
| Traitements en cours | Non | | | | | |
| Notion de toxicité du | Oui, à une maîtrise de biochimie | | | | | |
| paracétamol | | | | | | |
| | Historique des faits | | | | | |
| Circonstances | Suite a des problèmes personnels, avec difficultés | | | | | |
| | relationnelles, a un comportement inhabituel (boissons, | | | | | |
| | médicaments). | | | | | |
| | Aurait pris vers 1h du matin, 60 gélules de DI-ANTALVIC®, | | | | | |
| | 25 comprimés d'ATARAX® 100, 10 comprimés de | | | | | |
| | LEXOMIL®. | | | | | |
| Date de l'intoxication | Le 09/10 à 1h00 | | | | | |
| Dose de paracétamol | 24g | | | | | |
| ingérée | F717 4 17 17 17 17 17 17 17 17 17 17 17 17 17 | | | | | |
| D. I. | Eléments cliniques 55/min | | | | | |
| Pouls | 120/70 | | | | | |
| Pression artérielle | 33,2°C | | | | | |
| Température Poids | 70 kg | | | | | |
| Présence de vomissement | Non | | | | | |
| Anomalies cliniques | Ralentissement psychomoteur sans signe de localisation | | | | | |
| Anomaires cimques | Myosis symétrique réactif | | | | | |
| | Examens paracliniques | | | | | |
| ECG | Normal | | | | | |
| Radio pulmonaire | Normale | | | | | |
| Echographie abdominale | Non | | | | | |
| Fibroscopie gastrique | Non | | | | | |
| | Eléments biologiques | | | | | |
| Anomalies du bilan | Hypokaliémie 3,3 mmol/l le 09/10 à 10h15 | | | | | |
| standard initial | | | | | | |
| Anomalies toxicologiques | Ethanolémie à 0,11g/l le 09/10 à 10h34 | | | | | |
| | Paracétamolémie à 183,6 mg/l le 09/10 à 10h34 | | | | | |
| Situation par rapport au | Haut risque de toxicité hépatique | | | | | |
| normogramme de Rumack | | | | | | |
| et Matthew à la 4ème | | | | | | |
| heure | | | | | | |

| | | | Trai | tement(s) i | nstitué(s) | | | |
|----------------|--------|---------------|--------------|--|---|------------|---------------------------------------|-------------|
| Oxygène | | | Non | | | | | |
| Perfusion | | | Sérum gl | ucosé à 5% | i | | | |
| Sonde go | | е | Non | | | | | |
| Lavage g | | | Oui, très | productif | | | | |
| Charbon | active | | Non | | | | | |
| Autres m | édicat | ions | Non | | | | | |
| Protocol | e FLU | <i>IMICIL</i> | Date déb | | | | 0 à 10h30 | |
| | | | Date fin | | | | 0 à 6h00 | (0.11 |
| | | | Régime o | | | | nin SE puis 21 | lg/24h |
| | | Evolution d | | Commission of the Commission o | *************************************** | v | ** ********************************** | |
| Date | Heu | re TGO | TGP | LDH | CPK | Urée | Créatinine | Amylas |
| 09/10 | 10: | 15 25 | 23 | - | | | 91 | |
| 09/10 | 14:0 | | 20 | 310 | 214 | | | 170 |
| 09/10 | 17:0 | | 21 | 304 | 227 | | | 194 |
| 09/10 | 23:0 | | 21 | 307 | 210 | | | 175 |
| 10/10 | 07:0 | | 18 | 280 | 145 | 3,5 | 100 | 138 |
| | | | Evolution | paracétar | nolémie/N | I.A.C | , | |
| Dat | e | Heure | | C (ng/ml) | paracét | | paracétamol | (mg/l) |
| | prélèv | | 1 | | | | | |
| | | | | | (µmol/ |) <u> </u> | | |
| 09/10 | /96 | 10:34 | | - | 1216 | | 183,60 | |
| 09/10 | /96 | 12:10 | 1 | 13 256 | | | = | |
| 09/10 | /96 | 14:00 | 3 | 36 904 | | | 144,40 | |
| 09/10 | /96 | 17:00 | 4 | 43 404 | | | 117,90 | |
| 09/10 | /96 | 23:00 | 6 | 60 798 | | | 66,70 | |
| 10/10 | /96 | 03:00 | 5 | 60 496 | 185 | | 27,90 | |
| 10/10 | /96 | 07:00 | 4 | 0 230 | 59 | | 8,90 | |
| 10/10 | /96 | 11:00 | 5 | 8 290 | 30 | | 4,50 | |
| 10/10 | /96 | 16:00 | | 3 312 | 16 | | 2,40 | |
| 10/10 | /96 | 20:00 | | 37 722 | 0 | | 0,00 | |
| 11/10 | /96 | 00:00 | | 32 424 | 0 | | 0,00 | |
| 11/10 | /96 | 04:00 | | 14 258 | 0 | _ | 0,00 | |
| 11/10 | | 08:00 | | 8 670 | 0 | | 0,00 | |
| 11/10/96 08: | | 08:30 | | 4 515 | 0 | | | |
| 11/10/96 09:00 | | | 6 251 0 0,00 | | | | | |
| | | | | volution c | | | | |
| Normali | sation | progressive | de l'hypot | | | neures | | |
| | | | T 11/10 | Sorti | | wahisti | o nour price o | n oberec |
| Date: | | | | | | sycmatri | e pour prise e | ii charge |
| Avis psy | ob:-+ | ianat | | e dépressif | | éceccita | nt une hospit | alisation |
| AVINDSV | cniair | uue. | SAIIGIOII | ic depicasi | I SCACIC II | COOSTIA | in and mospic | WILDWILD II |

IV.D.5.CAS N°5

| IV.D.S.CASIV S | |
|---|---|
| M. L. P. 22 ans a été h polymédicamenteuse | ospitalisé le 11/02/1997 à 18h45 pour tentative d'autolyse |
| | Antécédents |
| sociale Traitements en cours | Syndrome dépressif Non Marié, 2 jeunes enfants, plâtrier Aurait déjà fait une tentative d'autolyse 4 ans auparavant Non Non |
| paracetamor | Historique des faits |
| Date de l'intoxication Dose de paracétamol ingérée | Suite à une dispute avec sa compagne, a pris vers 13h • 24 gélules de DAFALGAN® 500 • 8 comprimés de DOLIPRANE® 500 • 10 comprimés de PROPOFAN® • 10 comprimés de NUREFLEX® • 10 comprimés de JOSACINE® 500 • 4 gélules de CLAMOXYL® 500 • 10 comprimés de FLAGYL® 500 • 2 comprimés de SPASFON® La veille au soir, il avait déjà pris 5 comprimés de DOLIPRANE® 500 et aurait avalé du VIGOR® Lors de la prise en charge par le médecin traitant, il présentait des vomissements rosés et un malaise général. Le 11/02/1997 à 13h |
| ingeree | Eléments cliniques |
| Pouls Pression artérielle Température Poids Présence de vomissement Anomalies cliniques | 69/min 125/74 37 °C 60 kg Oui Douleurs épigastriques à type de brûlures Dépressif Mydriase réactive symétrique |
| | Examens paracliniques |
| ECG Radio pulmonaire Echographie abdominale Fibroscopie gastrique | Normal Normale Non Normale |

Eléments biologiques

Anomalies du standard initial

bilan • Hypokaliémie 3,3 mmol/l le 11/02 à 19h

• Hyperbilirubinémie totale à 46 μmol/l (normale entre 3 et 20 µmol/l) et directe à 10 µmol/l (normale entre 1 et 4 umol/l) le 11/02 à 19h.

• TP: 68%, TQ: 14,8 s

Anomalies toxicologiques

Paracétamolémie à 59,5 mg/l le 11/02 à 19h Situation par rapport au Risque faible ou absence de toxicité hépatique

normogramme de Rumack et Matthew à la 4ème

heure

Traitement(s) institué(s)

Oxygène

Non

Perfusion

Sérum glucosé à 5%

Sonde gastrique

Oui, ramène un liquide clair jaunâtre

Lavage gastrique

Oui

Charbon activé

Non

Autres médications

RANIPLEX® une ampoule 2 fois par jour

Protocole FLUIMICIL

Date début :

Le 11/02/97 à 20h00

Date fin:

Le 12/02/97 à 17h00

Régime de dose :

1,2g/5min SE puis 18g/24h

| Evolution des principales constantes biologiques mesurées | | | | | | | | |
|---|-------|-----|-----|---------|------|------------|--|--|
| Date | Heure | TGO | TGP | Amylase | Urée | Créatinine | | |
| 11/02 | 19:00 | 28 | 14 | 101 | 5,3 | 90 | | |
| 12/02 | 08:00 | 28 | 19 | 92 | 4,1 | 91 | | |
| 14/02 | - | 164 | 179 | - | 4,8 | 93 | | |

Aggravation de l'insuffisance hépato-cellulaire le 12/02 /1997 à 8h00 avec :

• TP: 55 % TQ: 16,6s

Hyperbilirubinémie totale à 56 μmol/l

| Evolution paracétamolémie/N.A.C | | | | | | | | |
|---------------------------------|----------------------|------------------|-------------------------|--------------------|--|--|--|--|
| Date | Heure prélèvement | N.A.C (ng/ml) | paracétamol (μmol/l) | paracétamol (mg/l) | | | | |
| 11/02/97 | 19:00 | - | 394 | 59,50 | | | | |
| 11/02/97 | 20:05 | 19 586 | - | w | | | | |
| 11/02/97 | 23:00 | 35 826 | 179 | 27,00 | | | | |
| 12/02/97 | 02:00 | 54 146 | - | • | | | | |
| 12/02/97 | 08:00 | 41 480 | 11 | 1,70 | | | | |

Evolution clinique

Evolution clinique satisfaisante mais le patient sort contre avis médical le 12/02/97 à 18h45, ce qui rend la surveillance impossible.

On lui remet à sa sortie une ordonnance de prise de sang qui montrera une cytolyse hépatique à J+3.

| | Sortie |
|---------------------|---|
| Date : | le 12/02/97 à 17h00 |
| Avis psychiatrique: | Syndrome dépressif mineur sur personnalité impulsive. Refus |
| | d'une hospitalisation en psychiatrie. |

IV.D.6.CAS Nº6

| M. N. J. 27 ans a été hospitalisé le 21/04/1997 à 20h04 pour tentative d'autolyse médicamenteuse | | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|--|
| | Antécédents | | | | | | |
| Médicaux | Plusieurs tentatives d'autolyse précédentes. | | | | | | |
| Chirurgicaux | Non | | | | | | |
| Situation familiale et | Célibataire, nombreux problèmes sentimentaux | | | | | | |
| sociale | | | | | | | |
| Traitements en cours | Non | | | | | | |
| Notion de toxicité du | Non | | | | | | |
| paracétamol | | | | | | | |
| | Historique des faits | | | | | | |
| Circonstances | Etait sorti le jour même contre avis médical de | | | | | | |
| | l'hospitalisation des urgences, où il était pris en charge pour | | | | | | |
| | une précédente tentative d'autolyse. | | | | | | |
| | A ingéré vers 19h00, 4 plaquettes et demi de | | | | | | |
| | DAFALGAN® 500. | | | | | | |
| Date de l'intoxication | Le 21/04/1997 à 19h00 | | | | | | |
| Dose de paracétamol | 18g | | | | | | |
| ingérée | | | | | | | |
| | Eléments cliniques | | | | | | |
| Pouls | 80/min | | | | | | |
| Pression artérielle | 130/70 | | | | | | |
| Température | 37°C | | | | | | |
| Poids | 75kg | | | | | | |
| Présence de vomissement | Non | | | | | | |
| Anomalies cliniques | Non | | | | | | |
| | Examens paracliniques | | | | | | |
| ECG | Normal | | | | | | |
| Radio pulmonaire | Normale | | | | | | |
| Echographie abdominale | Non | | | | | | |
| Fibroscopie gastrique | Non | | | | | | |
| 1 1 1 1 1 | Eléments biologiques | | | | | | |
| Anomalies du bilan | Non | | | | | | |
| standard initial | Domosétamo 1/mio à 1247 mg/l la 21/04/1007 à 21h00 | | | | | | |
| Anomalies toxicologiques | | | | | | | |
| | Risque faible ou absence de toxicité hépatique | | | | | | |
| normogramme de Rumack | | | | | | | |
| et Matthew à la 4ème | | | | | | | |
| heure | | | | | | | |

| | | | | nr · | | | | | | | |
|----------------|----------------|--------|-----------|-----------------------|-----------|---|-------------|------------------------|--|--|--|
| ~ , | | | | | tement(s |) institué(s) | | | | | |
| Oxygène | | | | Non | | | | | | | |
| Perfusion | | | | _ | ucosé à 5 | 9% | | | | | |
| Sonde g | _ | | | lon | | | | | | | |
| Lavage g | | | |)ui | | | | | | | |
| Charbor | | | | lon | | | | | | | |
| Autres n | rédica | tions | | | | | .A.C. I.V | de 5g/24h dès son | | | |
| | | | | admission, vers 21:00 | | | | | | | |
| Protoco | le FLU | ЛМІС | | ate déb | | Le 22/04/1997 à 10h55 | | | | | |
| | | | | ate fin | | | | 1997 à 10h55 | | | |
| | | | R | légime (| de dose : | | 22,5g/24l | 1 | | | |
| | | Evol | ution des | princip | ales cons | stantes biolog | iques me | surées | | | |
| Date Heure TGO | | | | TGP | LDH | CPK | Urée | Créatinine | | | |
| 21/04 | 21: | 00 | 13 | 3 11 - | | 76 | - | 93 | | | |
| 22/04 | 12: | :20 11 | | 9 | 196 | 59 | 5,2 | 102 | | | |
| 23/04 | 16: | 00 13 | | 17 | 218 | 51 | 4,1 | 102 | | | |
| 24/04 | 08: | :00 19 | | 23 | - | 44 | 4,8 | 101 | | | |
| 02/05 | 02/05 14:45 13 | | 13 | 13 | - | 1-1 | - | 93 | | | |
| | | | Ev | olution | paracét | amolémie/N. | A.C | I | | | |
| Dat | e | 1 | Heure | | A.C | paracétamo | | racétamol (mg/l) | | | |
| | | pré | lèvement | (ng | /ml) | (µmol/l) | | | | | |
| 21/04 | /97 | | 21:00 | - | | 826 | | 124,70 | | | |
| 22/04 | | | 08:00 | - | | 293 | | 44,20 | | | |
| 22/04 | | | 12:20 | 41 293 | | _ | | - | | | |
| 22/04 | - | - | 16:00 | 31 708 | | 75 | | 11,30 | | | |
| 23/04 | | - | 08:00 | | 613 | 0 | | 0,00 | | | |
| | | | 16:00 | 31 115 | | 0 | | 0,00 | | | |
| 22,01 | | 1 | | | | clinique | 1 | , | | | |
| Favorab | le | | | | | *************************************** | | | | | |
| | | | | | Sor | tie | | | | | |
| Date : | | | L | e 24/04/ | | | chiatrie po | our prise en charge du | | | |
| | | | | | e dépress | | | | | | |
| Avis psy | chiatr | ique: | | yndrom | - | sif sévère néc | essitant u | ne hospitalisation er | | | |

psychiatrie.

IV.D.7.CAS N°7

| M R C 24 ans a été | hospitalisé le 08/05/97 à 0:00 pour tentative d'autolyse | | | | | | |
|-------------------------------|---|--|--|--|--|--|--|
| médicamenteuse. | | | | | | | |
| | Antécédents | | | | | | |
| Médicaux | Abcès dentaire récent | | | | | | |
| Chirurgicaux | Non | | | | | | |
| Situation familiale et | Marié, sans enfant, peintre en bâtiment. | | | | | | |
| sociale | | | | | | | |
| Traitements en cours | Vraisemblablement du DOLIPRANE® | | | | | | |
| 11011011 | Non | | | | | | |
| paracétamol | | | | | | | |
| _ | Historique des faits | | | | | | |
| Circonstances | Suite au départ de son épouse dans l'après-midi, à l'issue | | | | | | |
| | d'une dispute, il ingère 2 plaquettes de DOLIPRANE® | | | | | | |
| Date de l'intoxication | 07/05/97 à 20:30 | | | | | | |
| Dose de paracétamol | 8g | | | | | | |
| ingérée | 7) · · · · | | | | | | |
| D 1 | Eléments cliniques | | | | | | |
| Pouls | 94 | | | | | | |
| Pression artérielle | 140/80 37°C | | | | | | |
| Température | EXE E | | | | | | |
| Poids Présence de vomissement | 60kg | | | | | | |
| | oui, le patient dit avoir vomi Aurait eu un malaise avec perte de connaissance, céphalées et | | | | | | |
| Anomalies cliniques | vomissements avant son hospitalisation, l'examen clinique | | | | | | |
| | initial ne retrouve qu'un ralentissement psychomoteur. | | | | | | |
| | Examens paracliniques | | | | | | |
| ECG | Normal | | | | | | |
| Radio pulmonaire | Normale | | | | | | |
| Echographie abdominale | Oui, faite à la recherche de signes de pancréatite aiguë suite à | | | | | | |
| Zeneg. up.me ac ac | l'hyperamylasémie, normale le 08/05 | | | | | | |
| Fibroscopie gastrique | Non | | | | | | |
| | Eléments biologiques | | | | | | |
| Anomalies du bilan | Hyperamylasémie à 1302 UI/L le 08/05 à 0:31. | | | | | | |
| standard initial | Lipasémie à 1432 UI/L le 08/05 à 8:00. | | | | | | |
| Anomalies toxicologiques | Paracétamolémie à 19,5mg/l le 08/05 à 0:00 | | | | | | |
| Situation par rapport au | Risque faible ou absence de toxicité hépatique. | | | | | | |
| normogramme de Rumack | | | | | | | |
| et Matthew à la 4ème | | | | | | | |
| heure | | | | | | | |

| | | | Т | raitem | ent(s) in | stitué(: | 5) | | | |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------|---|------------------------|----------------------|------------------|--------------------------------|---------------|----------|--|
| Oxygène | Non | | | | | | | | | |
| Perfusion | Sérum glucosé à 5% | | | | | | | | | |
| Sonde gast | Non | | | | | | | | | |
| Lavage gas | Non | | | | | | | | | |
| Charbon activé | | | Non | | | | | | | |
| Autres médications | | | Spasfon® I.V.6ampoules/24h | | | | | | | |
| Protocole I | FLUIM | CIL | Date début : Le 08/05 à11:55 | | | | | | | |
| | | | Date fin: | | | | 9/05 à12:00 | | | |
| | | | Régim | e de do | se: | 1,2g/ | 5min SE puis | 18g/24h | | |
| | Ev | olution c | les prin | cipales | consta | ates bio | logiques mes | urées | | |
| Date Heure TGO | | | TGP | LDH | CPK | Urée | Créatinine | Amylase | Lipase | |
| 00/05/07 | 0.20 | 20 | 1.0 | 207 | 105 | | 86 | 1302 | | |
| 08/05/97 | 0:30 | 20 | 18 | 307 | 105 | - | 80 | 1318 | | |
| 08/05/97 | 02:00 | - | - | - | - | - 2.1 | - | | 1432 | |
| 08/05/97 | 08:00 | 15 | 16 | 262 | 67 | 3,1 | 80 | 818 | 1432 | |
| 08/05/97 | 11:00 | - | | - | - | - | - | 140 | 111 | |
| 09/05/97 | 07:50 | 12 | 13 | 241 | 44 | 5,3 | 90 | 142 | 111 | |
| | · · · · · · · · · · · · · · · · · · · | | 200000 (0000000000000000000000000000000 | ********************** | racétam | **************** | | | •• | |
| Date Heure prélèven ent | | | | | | 1 | paracétamol (mg/l) | | | |
| 08/05/9 | 97 | 0:00 | | - | 129 | 129 | | 19,5 | | |
| 08/05/9 | 97 | 08:00 | - 7 | | | | 1,1 | | | |
| | | | | Evolt | ition cli | nique | | | | |
| Satisfaisan | te sur le | plan tox | icologic | | | | | | | |
| | | | | • | Sortie | | | | | |
| Date : | | | norma | lisation | des con | stantes | tion des urger biologiques. | | | |
| Avis psych | iatrique | : | | | aire suite isation e | | situation conf niatrie. | lictuelle, ne | nécessit | |

IV.E.DONNEES CINETIQUES DES CAS N°1, N°2, N°4, N°5

| | Cas Nº1 | Cas N°2 | Cas N°4 | Cas N°5 |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Clairance (ml/min/kg) | 4,87±0,06 | 3,20±0,53 | 3,58±0,33 | 3,96±0,58 |
| Vn (L/kg) | 0,49±0,06 | 0,43±0,14 | 0,56±0,4 | 0,94±0,14 |
| Demi-vie (h) | 1,15 | 1,55 | 1,82 | 2,75 |

IV.F.DISCUSSION

Les résultats présentés dans les observations (suivi des constantes biologiques, mesures de paracétamolémies et dosages sériques de N.A.C) appellent quelques commentaires.

La discussion sera organisée selon deux approches : un commentaire initial des différentes observations suivi de considérations quant à l'adéquation du protocole proposé.

IV.F.1.COMMENTAIRE DES CAS

IV.F.1.1.PREMIER CAS

Bien qu'il s'agisse d'une intoxication mixte, mais à seulement deux composantes (Paracétamol et Benzodiazépines), n'ayant pas non plus donné

lieu à une prise en charge pré-hospitalière, ce cas apparaît comme exemplaire à différents titres.

On constate que l'antidote du paracétamol a été administré avant que ne soit connu le résultat du dosage sérique (Admission à 11:20, Perfusion de N.A.C initiée à 13:30, Résultat du dosage publié à 14:05).

Par ailleurs, le protocole a été strictement suivi, tant en ce qui concerne les prélèvements pour paracétamolémie que ceux afférents aux dosages de N.A.C (qui nécessitent une mise immédiate dans la glace, un transport sans délai au laboratoire et une déprotéinisation la plus rapide possible).

L'étude des résultats apporte des renseignements divers:

- Le suivi des paramètres biologiques atteste, pour une prise importante chez une dame âgée, l'absence de survenue de perturbations hépatiques et rénales. Une élévation de l'amylasémie sans manifestation clinique de pancréatite aiguë est notée, elle est de survenue précoce, d'allure fluctuante et rétrocède en environ 12 jours.
- L'étude de la courbe de décroissance de la paracétamolémie montre qu'il s'agit d'une cinétique biphasique avec une première portion linéaire suivie d'une décroissance exponentielle. L'explication de ce phénomène est à rechercher dans le métabolisme du paracétamol. Il est vraisemblable que la décroissance linéaire initiale correspond à une saturation du métabolisme lorsque les taux sont élevés (supérieurs à 200 ou 300mg/l).

- L'étude de la cinétique de la N.A.C montre:
 - que le mode d'apport préconisé permet effectivement d'atteindre rapidement un plateau
 - qu'il n'existe plus de pic initial excessif induisant des effets secondaires néfastes
 - que par un apport constant il n'existe pas d'accumulation plasmatique de N.A.C
 - qu'au terme de la perfusion les taux plasmatiques décroissent rapidement
- Le calcul des différents paramètres pharmacocinétiques révèle:
 - un volume de distribution de $0,49 \pm 0,06$ L/kg
 - ♦ une clairance de 4,9 ± 0,25 mL/min/kg
 - ♦ une demi-vie d'élimination de 1,15 h
- Les taux plasmatiques atteints de manière quasi stable pendant la perfusion sont de l'ordre de 40 à 45 mg/l, inférieurs à ceux attendus à l'issue des calculs pharmacocinétiques fondés sur les données publiées soit environ 65 mg/l.

IV.F.1.2.DEUXIEME CAS

Dans ce cas d'intoxication pure par le paracétamol, le protocole est débuté dès 1:45 (admission à 0:11).

Le protocole de N.A.C est interrompu du fait d'une décroissance rapide des mesures de paracétamolémie.

La N.A.C plasmatique est mesurée en période d'apport constant à 65mg/l environ.

Le taux maximal n'est pas atteint comme attendu au bout de la 1^{ère} injection.

Les paramètres pharmacocinétiques calculés sont les suivants:

- Volume de distribution $0,43 \pm 0,14$ L/kg
- Clairance plasmatique 3,2 ± 0,53 mL/min/kg
- Demi-vie d'élimination 1,55 h

IV.F.1.3.TROISIEME CAS

Cette observation est exemplaire de la difficulté de mise en œuvre des thérapeutiques chez les suicidants pris dans leur problématique conflictuelle et peu accessibles au discours des soignants.

La patiente admise pour une intoxication mixte à 13:18, le traitement est débuté à 14:20 après le lavage gastrique.

Un écart de 35 minutes semble avoir séparé l'administration de la N.A.C à la S.E de l'administration en perfusion simple.

Le suivi des taux plasmatiques de N.A.C témoigne par une élévation rapide en zone d'effets secondaires possibles de l'accélération par la patiente

elle même du débit de la perfusion. La survenue de vomissements confirme le caractère dose-dépendant de cet effet secondaire.

L'étude des constantes biologiques montre pour une absorption modeste (8g) et en l'absence de perturbations hépato-rénales, la survenue d'une élévation de l'amylasémie le 20/08/96 à 8:00 à 385 UI/L alors qu'elle avait été mesurée à 94 UI/L le 19/08/96 à 13:40.

Il semblerait par ailleurs que le programme informatique relatif à la cinétique de la N.A.C n'ait pu estimer correctement les paramètres étant donné l'absence de points correspondant au plateau de la courbe.

IV.F.1.4.QUATRIEME CAS

Cette observation présente plusieurs éléments fréquemment rencontrés dans les cas étudiés :

- Geste suicidaire peu auparavant au moyen de psychotropes.
- Paracétamol présent dans l'environnement quotidien du patient.
- Intoxication pluri-médicamenteuse
- Connaissance du risque hépatique lié au paracétamol

S'ajoute à ces éléments dans ce cas particulier, un retard notable à la mise en œuvre des soins du fait d'une admission tardive (ingestion le 09/10/96 à 01:00, admission le même jour à 10:00, début du traitement par N.A.C à 10:30).

L'évolution des paramètres biologiques mesurés relève l'absence d'élévation de l'amylasémie, des transaminases, ainsi que l'absence d'atteinte rénale

Les paramètres pharmacocinétiques calculés sont les suivants:

- Volume de distribution 0.56 ± 0.4 L/kg
- Clairance plasmatique $3,58 \pm 0,33$ mL/min/kg
- Demi-vie d'élimination 1,82 h

On notera que les dosages précoces se sont révélés ininterprétables.

IV.F.1.5.CINQUIEME CAS

Cette observation illustre la nécessité de privilégier dans les situations réelles la voie I.V.

Il s'agit en effet d'une intoxication polymédicamenteuse avec ingestion concomitante d'un irritant (Vigor), le patient avait déjà présenté des vomissements avant l'admission.

Curieusement, alors que le protocole, au vu des documents cliniques semble avoir été suivi (Admission à 18:45, début de l'administration de N.A.C à 20:00, sortie contre avis médical le lendemain à 17:00), l'ascencion des taux plasmatiques de N.A.C se fait plus lentement qu'il n'était prévisible à partir des calculs fondés sur les données de cinétique.

S'agit-il d'une conséquence de la prise simultanée de nombreux médicaments, ou de la technique utilisée (S.E raccordée à une perfusion), ou d'un tout autre phénomène ? La réponse à cette question est délicate et n'a pu être tranchée.

Les paramètres pharmacocinétiques calculés sont les suivants:

- Volume de distribution 0.94 ± 0.14 L/kg
- Clairance plasmatique 3,96 ± 0,58 mL/min/kg
- Demi-vie d'élimination 2,75 h

L'évolution des paramètres biologiques durant l'hospitalisation était rassurante, cependant un contrôle effectué le 14/02/97 par le médecin traitant, a révélé une ascension des TGO et des TGP à respectivement N X 5 et N X 4.

Ces résultats n'ont pas entraînés de nouvelle consultation.

IV.F.1.6.SIXIEME CAS

Cette observation souligne la difficulté de mise en œuvre d'un protocole uniforme dans un service d'urgence.

En effet, si la N.A.C a été administrée précocement, elle l'a été en perfusion d'emblée à un rythme d'apport de 5g/24h (Admission 20:04,Ingestion vers 19:00 de 18g de paracétamol, Lavage gastrique à 21:00, N.A.C 5g/24h à21:00, N.A.C 22,5g/24h à11:00 le lendemain).

Les taux de N.A.C plasmatique mesurés apparaissent comme incohérents avec les apports prescrits.

Aucune explication satisfaisante n'a pu être apportée à cette distorsion.

IV.F.1.7.SEPTIEME CAS

Les dosages de N.A.C plasmatiques n'ont pas été effectués.

Ce cas pose l'intéressante question de la nature, de la fréquence, de la gravité et de l'évolution sous N.A.C des atteintes pancréatiques.

Tout semble ici s'être passé comme si l'apport tardif (alors que le taux de paracétamol était quasi nul) de N.A.C avait favorisé un retour à la normale des constantes biologiques traduisant une atteinte pancréatique.

IV.F.2.CONSIDERATIONS GENERALES

IV.F.2.1.A PROPOS DE LA PRISE EN CHARGE

Ces quelques observations ne peuvent avoir la prétention de constituer un échantillon pouvant fonder une exploitation statistique. Elles paraissent cependant suffisantes pour en extraire quelques enseignements.

◆ La proposition initiale d'une prise en charge pré-hospitalière apparaît encore aujourd'hui et dans le contexte quelque peu utopique.

Ce phénomène peut reconnaître plusieurs causes:

- La première est certainement liée à un défaut de communication en relation avec l'implantation des protocoles.
- La seconde peut résulter des modalités d'administration préconisées. Autant il est entré dans les moeurs d'utiliser à l'étape pré-hospitalière (SMUR) des

médicaments administrés à la S.E dans des situations mettant en jeu le pronostic vital (cardiopathies par exemple) autant l'intoxication par le paracétamol paraît sous estimée dans sa gravité. Il en résulte que les moyens mis en œuvre restent inférieurs à ce qui paraît opportun. En outre, il semblerait qu'en dehors des cas d'intoxications mixtes, il ne soit que rarement fait appel à des moyens médicalisés pour transporter les intoxiqués.

- ◆ Inversement, la mise en œuvre de la thérapeutique, avant obtention du résultat du dosage du paracétamol plasmatique, paraît acquise au stade de l'admission dans le service des urgences.
- ♠ L'utilisation du nouveau protocole, privilégiant la voie I.V et réduisant de manière drastique et calculée la dose de charge paraît aussi acquise. Il demeure cependant quelques errements, au gré des variations de niveau d'information des intervenants comme en témoigne le sixième cas.
- ◆ Ultérieurement on observe encore que les séjours hospitaliers demeurent fort brefs pour des intoxications dont les manifestations biologiques peuvent débuter respectivement entre la 12^{ème} et la 48^{ème} heure pour les atteintes hépatiques et rénales.
- ◆ Enfin, après la sortie du service d'accueil, il paraît opportun de prévoir un suivi des paramètres biologiques (TGO, TGP, Créatinine, Amylasémie) pendant une période de 4 à 6 jours. Il semble qu'une mesure tous les deux jours soit suffisante en cas d'évolution favorable.

IV.F.2.2.A PROPOS DES MODALITES DU PROTOCOLE

S'il était avéré que la modalité d'apport (la seringue électrique), joue un rôle significatif dans la rareté des prises en charge pré-hospitalière, il peut être proposé de conserver le même rythme d'apport (20mg/kg de poids corporel administré en 5 minutes) selon d'autres modalités telles que perfusion de 100 ou 250 ml de sérum glucosé à 5%.

Ultérieurement, il convient de veiller à ce qu'aucun hiatus ne prenne place entre les deux régimes d'apport.

Une considération importante est constitué par la durée de l'apport de N.A.C. Il paraît utile de poursuivre l'administration pendant une durée au moins égale à celle de la présence de paracétamol dans le sang.

En pratique, il paraît opportun de poursuivre l'apport pendant 48 heures.

Il demeure en effet dans l'intoxication aiguë par le paracétamol une inconnue : celle de la physiopathologie des élévations d'amylasémie souvent observées.

Bien que rien ne permette d'établir que la N.A.C contribue à les réduire, rien ne permet non plus d'exclure que la N.A.C puisse avoir un effet protecteur.

En outre, plaide en faveur de la poursuite de le thérapeutique pendant une durée prolongée, la survenue retardée d'atteintes rénales parfois constatées sans atteinte hépatique préalable.

La discussion sur la voie d'apport déjà évoquée ne sera pas reprise ici.

IV.F.2.3.A PROPOS DE L'EFFICACITE DE LA METHODE

Il est clair que seule une étude comparative à grande échelle, nécessairement multi-centrique, serait de nature à confirmer pleinement les avantages du protocole proposé.

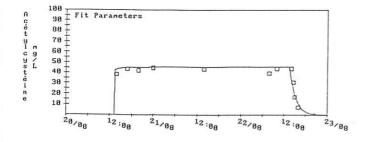
Il est cependant licite de constater que dans le cas le plus sévère parmi ceux qui ont été exposés (Paracétamolémie initiale à 605,5 mg/l, sujet âgé de 81 ans), l'évolution a été strictement favorable dans le domaine hépato-rénal, et dépourvue de toute manifestation d'intolérance à la N.A.C.

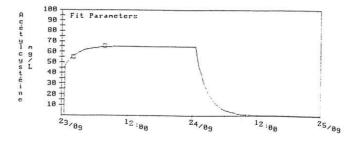
Ceci tendrait à prouver que les taux de N.A.C plasmatiques réalisés selon le rythme d'apport sont suffisant pour un effet antidotique efficace et/ou que l'apport précoce de N.A.C préconisé de manière systématique est judicieux.

Les taux plasmatiques de N.A.C effectivement mesurés dans 4 cas sont rapportés :

Cas Nº1

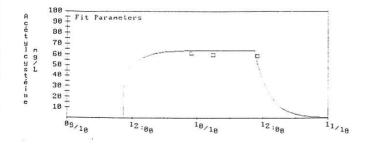
Cas N°2

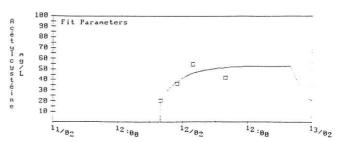




Cas Nº4

Cas N°5





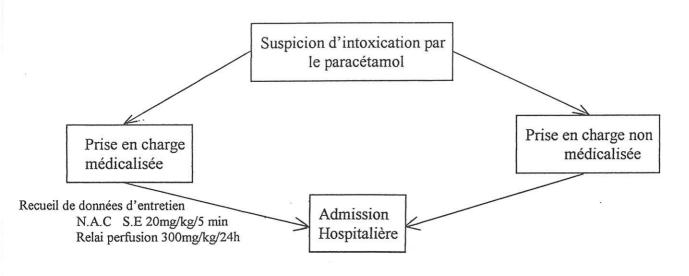
Les concentrations plasmatiques réalisées à partir d'un apport réputé constant, ne sont en fait pas strictement stables.

Elles oscillent en fait entre 65 mg/l et 35 mg/l. Ces fluctuations des concentrations plasmatiques peuvent avoir diverses origines. A l'évidence la cause première peut être une irrégularité dans les apports. Le début des perfusions peut être inconstant (position du bras, plicature aléatoire de la tubulure), un intervalle peut séparer la mise en place des flacons successifs, des ajustements de débit du fait de retards ou d'avances peuvent avoir été réalisés.

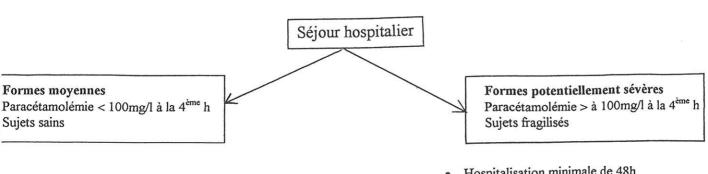
En tout état de cause, en dehors du cas ou l'accélération de la perfusion a été réalisé par la patiente elle même, jamais ces ajustements n'ont entraînés d'effet secondaire dose-dépendant.

D'autres facteurs théoriques peuvent être intervenus qu'il n'a pas été possible d'appréhender (facteurs chronobiologiques, variations métaboliques inter-individuelles dans l'utilisation de la N.A.C)

IV.F.2.4.ALGORHYTME DE PRISE EN CHARGE



Recueil de données d'entretien Recueil des constantes vitales N.A.C S.E + Perfusion en relai Bilan biologique initial + 1er dosage de Paracétamol Lavage gastrique ± Charbon activé Réanimation si nécessaire 2ème ou 2ème et 3ème dosage à 4 heures d'intervalle deparacétamol



Hospitalisation minimale de 24h N.A.C: 300mg/kg/24h au moins Surveillance biologique à J1, J2, J4, J6 ΓGO, TGP, Amylase, Créatinine)

Hospitalisation minimale de 48h

N.A.C: 300mg/kg 24 à 48h au moins

Surveillance biologique biquotidienne (TGO, TGP, Amylase, Créatinine)

Dosage plasmatique de paracétamol à J1 et J2

V.CONCLUSION

Au travers de l'étude réalisé, on peut retenir quelques idées force:

L'intoxication par le paracétamol, moins fréquente en France que dans les pays anglo-saxons, n'est cependant pas rare.

Sa gravité est certainement sous estimée, comme chaque fois qu'un toxique n'entraîne pas d'effets spectaculaires immédiats.

La prise en charge thérapeutique doit privilégier la prévention des atteintes hépato-rénales, qui semble possible par l'utilisation précoce de N.A.C.

Un protocole réduisant de manière drastique et calculée la dose de charge de N.A.C afin d'éviter ses inconvénients connus a été proposé.

La validation de ce protocole a été entreprise non par une étude épidémiologique mais en vérifiant les taux de N.A.C plasmatiques effectivement réalisés avec ce rythme d'apport.

Le premier avantage attendu (réduction des effets secondaires dosedépendants de la N.A.C I.V) a été effectivement constaté.

La mesure des taux de N.A.C plasmatique montre l'absence d'accumulation dans ce secteur et la relative régularité du plateau lié à un apport constant.

Aucune évolution défavorable n'a été observée malgré des doses de paracétamol ingérées parfois élevées.

L'attention est attirée sur des élévations fréquentes des constantes pouvant traduire une atteinte pancréatique.

Il n'est pas impossible que ces dernières variations soient influencées favorablement par un traitement par N.A.C.

Le rythme d'apport préconisé est relativement facile à mettre en œuvre.

Une surveillance hospitalière de 48 heures (clinique et biologique) paraît indispensable en cas d'ingestion significative.

Un suivi ambulatoire de 4 à 6 jours en post hospitalier est préconisé.

Un algorhytme décisionnel est proposé.

On peut en fait retenir de ce protocole nouveau :

- Qu'il est fondé sur la cinétique de la N.A.C
- Que l'apport par voie I.V est plus précoce, plus systématique, plus régulier, plus prolongé que le protocole antérieurement proposé.

BIBLIOGRAPHIE

ALLAIN P. Pharmacologie: Les médicaments. Paris, Estem, 1996. 414p.

BALES J.R., SADLER P.J., NICHOLSON J.K., TIMBRELL J.A. Urinary Excretion of Acetaminophen and its Metabolites as Studies by Proton NMR Spectroscopy. Clin Chem., 1984, 30 (10), 1631-1636.

BAUD F. Réanimation des intoxications aiguës : L'intoxication par le paracétamol. Paris, Masson, 1995. 258p (Collection d'Anesthésiologie et de Réanimation).

BAUD F., BARRIOT P., RIOU B. Les Antidotes. Paris, Masson, 1992. 277p.

BEDJAOUI A., DEMOTES-MAINARD F., RAYNAL F., VINCON G., GALLEY P., ALBIN H. Influence de l' et du sexe sur la pharmacocinétique du paracétamol. Thérapie, 1984, 39, 353-359.

BJORCK S., SVALANDER C. T., AURELL M. Acute Renal Failure after Analgesic Drugs Including Paracetamol (Acetaminophen). Nephron, 1988, 49, 45-53.

BLOCK R., JANKOWSKI J.A.Z., LACOUX P., PENNINGTON C.R. Does Hypothermia protect against the development of hepatitis in paracetamol overdose? Anaesthesia, 1992, 47 (9), Sept, 789-791.

BONKOVSKY H. L., NELSON E. B. Acetaminophen Hepatotoxicity, Fasting and Ethanol. JAMA, 1995, 274 (4), July, 301-302.

BRANDON G., GOULDING R. The Fatal Paracetamol Dosage - How low can you go ?. Med Sci Law, 1993, 33 (3), July, 274-275

BRAY G.P. Liver failure induced by paracetamol. Br Med J, 1993, .306 (6871), Jan, 157-158.

BRENT J. Are Activated Charcoal-N-Acetylcysteine Interactions of Clinical Significance?. Ann Emerg Med, 1993, 22 (12), Dec, 1860-1862.

BROTODIHARDJO A.E., BATEY R.G., FARRELL G.C., BYTH K. Hepatotoxicity from paracetamol self-poisoning in western Sydney: a continuing challenge. Medical Journal of Australia, 1992, 157 (6), Sept, 382-385.

BURKHART K.K., JANCO N., KULIG K.W., RUMACK B.H. Cimetidine as adjunctive treatment for acetaminophen overdose. Hum Exp Toxic, 1995, 14 (3), 299-304.

CETARUK E.W., DART R.C., HOROWITZ R.S., HURLBUT K.M. Extented-Release Acetaminophen Overdose. JAMA, 1996, 275 (9), Mar, 686.

CHAMBERLAIN J.M., GORMAN R.L., ODERDA G.M., KLEIN-SCHWARTZ W., KLEIN B.L. Use of Activated Charcoal in a Simulated Poisoning with Acetaminophen: A new Loading dose for N-Acetylcysteine? Ann Emerg Med, 1993, 22 (9), Sept, 1398-1402.

CHAN T.Y.K., CHAN A.Y.W., CRITCHLEY J.A.J.H. Factors responsible for continuing morbidity after paracetamol poisoning in chinese patients in Hong Kong. Singapore Med J, 1996, 37 (3), 275-277.

CHAN T.Y.K., CHAN A.Y.W., HO C.S., CRITCHLEY J.A.J.H. The clinical value of screening for paracetamol in patients with acute poisoning. Hum Exp Toxicol, 1995, 14 (2), 187-189.

CHAN T.Y.K., CRITCHLEY J.A.J.H. Adverse reactions to intravenous N-Acetylcysteine in chinese patients with paracetamol poisoning. Hum Exp Toxicol, 1994, 13 (8), 542-544.

CHEUNG L., POTTS R.G., MEYER K.C. Acetaminophen Treatment Nomogram. The New England Journal of Medicine, 1994, 330 (26), June, 1907-1908.

COIRAULT C., BERTON C., TRITSCH L. et Coll. Intoxication aigue par le paracétamol : l'administration précoce de N-Acétylcystéine réduit les risques d'hépatotoxicité. La Revue du Praticien, 1993, 7(202), 35-38.

COTGREAVE I.A. N-Acetylcysteine: Pharmacological considerations and experimental and clinical applications. Adv pharmacol, 1997, 38, 205-227.

DALHOFF K., HANSEN P.B., OTT P., LOFT S., POULSEN H.E. Acute ethanol administration reduces the antidote effect of N-Acetylcysteine after acetaminophen overdose in mice. Hum Exp Toxicol, 1991, 10 (6), Nov, 431-433.

DANEL V., BARRIOT P. Les Intoxications Aiguës. Paris, Arnette, 1993. 579p (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui).

DE GROOTE J., VAN STEENBERGEN W. Paracetamol intoxication and N-Acetylcysteine treatment. Acta Gastro-enterologica Belgica, 1995, 58 (3-4), May-August, 326-334.

DE ROOS F.J., HOFFMAN R.S. Drug Induced Hepatotoxicity. New Engl J Med, 1996, 334 (13), Mar, 863-864.

DEAN B.S., BRICKER J.D., KRENZELOK E.P. Outpatient N-Acetylcysteine treatment for acetaminophen poisoning: An ethical dilemna or a new financial mandate? Vet Hum Toxicol, 1996, 38 (3), June, 222-224.

DELANTY N., FITZGERALD D.J. Paracetamol poisoning: the action line and the timing of acetylcysteine therapy. Irish Med J, 1996, 89 (5), 156-159.

DHAWAN A., SORRELL M.F., Acetaminophen Overdose: Need to Consider Intravenous Preparation of N-Acetylcysteine in the United States. AJG, 1996, 91(7),1476.

DICTIONNAIRE VIDAL. 73 inte éd. Paris, Vidal, 1997.

DONOVAN J.W., BURKHART K.K. N-Acetylcysteine in Treatment of Acetaminophen Overdose. J Clin Gastroenterol, 1992, 15 (2), 169-170.

EDINBORO L.E., JACKSON G.F., JORTANI S.A., POKLIS A. Determination of Serum Acetaminophen in Emergency Toxicology: Evaluation of newer methods: Abbott TDx and second derivative ultraviolet spectrophotometry. J Toxicol Clin Toxicol, 1991, 29 (2), 241-255.

GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. et Coll. Pharmacologie clinique: Bases de la thérapeutique. 2 en éd. Paris, Expansion scientifique Française, 1988, 2352p.

GITLIN N. Managing Acetaminophen Overdose. Cleve Clin J Med, 1995, 62 (4), July, 209-210.

GRAUDINS A., AARON C.K., LINDEN C.H. Overdose of extended-release acetaminophen. N Engl J Med, 1995, 20, July, 196.

HARRY P., VARACHE N. Intoxication aiguë par le paracétamol. Rev Prat, 1991, 5(136), Avr, 1035-1036.

HASSIG S.R., LINSCHEER W.G., MURTHY U.K., MILLER C., BANERJEE A., LEVINE L., WAGNER K., OATES R.P. Effects of PEG-Electrolyte (Colyte) lavage on serum acetaminophen concentrations A model for treatment of acetaminophen overdose. Digestive Diseases and sciences, 1993, 38 (8), August, 1395-1401.

HAWTON K., WARE C., MISTRY H., HEWITT J., KINGSBURY S., ROBERTS D., WEITZEL H. Why Patients choose paracetamol for self poisoning and their knowledge of its dangers. B M J, 1995, 310 (6973), Jan, 164.

HIGGINS R.M., GOLDSMITH D.J.A., Mac DIARMID-GORDON A., TABERNER D., VENNING M.C., ACKRILL P. Treating paracetamol overdose by charcoal haemoperfusion and long-hours high-flux dialysis. Q J Med, 1996, 89 (4), April, 297-306.

HULBERT D.C., BRAY G.P., BECKETT M.W. The management of paracetamol overdose by junior doctors. J Accid Emerg Med, 1995, (12), 66-67.

HULBERT DC., BRAY G.P., BECKETT M.W. Severe acetaminophen poisoning with favorable outcome after Medical treatment: Report of 2 Cases. Acta Clinica Belgica, 1993, 48(6), 392-396.

JACKSON C.H., Mac DONALD N.C., CORNETT J.W.D. Acetaminophen: a practical pharmacologic overview. Canadian Medical Association Journal, 1984, 131, July, 25-33.

JAEGER A., FLESCH F., KIPFERSCHMITT J. et coll. Intoxications aiguës par le paracétamol. Réanimation, 1987, 37 (47), 2881-2886.

JANES J., ROUTLEDGE P.A. Recent delevopments in the management of paracetamol poisoning. Drug Saf, 1992, 7 (3), May-June, 170-177.

JEYARANJAN R. When does Acetaminophen poisoning require treatment? Postgrad Med, 1991, 90 (5), Oct, 272.

JONVILE-BERA A.P., AUTRET E. Intoxications aiguës graves par paracétamol et salicylés, diagnostic, traitement. Rev Prat, 1994, 44, 1797-1799.

JOSEPHY P.D. Molecular toxicology. New York, Oxford Ed, 1997, 368p.

KEAYS R., HARRISON P.M., WENDON J.A., FORBES A., GOVE C., ALEXANDER G.J.M., WILLIAMS R. Intraveinous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. B M J, 1991, 303 (6809), Oct, 1026-1029.

KLAASSEN C.D. TOXICOLOGY: the basic science of poisons. 5^{ème} éd. Mac GRAWHILL, 1996. 1111p.

LARSEN L.C., FULLER S.H. Management of Acetaminophen Toxicity. American Family Physician, 1996, 53 (1), Jan, 185-190.

LEE W.M. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med, 1995, 333 (17), Oct, 1118-1127.

LEVY G. Comparative pharmacokinetics of aspirin and acetaminophen. Arch Intern Med, 1981, 141, Feb, 279-281.

LEWIS R.K., PALOUCEK F.P. Assessment and treatment of acetaminophen overdose. Clin Pharm, 1991, 10 (10), Oct, 765-774.

Mac KIERNAN J., CUSACK S., KEELY H. Acetylcysteine in paracetamol poisoning - no drug is a safe drug! Irish Med J, 1996, 89 (6), Nov-Dec, 213.

MAKIN A.J., WENDON J., WILLIAMS R. A 7-Year Experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). Gastroenterology, 1995, 109 (6), Dec, 1907-1916.

MAKIN A.J., WENDON J., WILLIAMS R. Management of severe cases of paracetamol overdosage. Br J Hosp Med, 1994, 52 (5), Sept, 210-213.

MAKIN A.J., WILLIAMS R. The current management of paracetamol overdosage. Br J Clin Pract, 1994, 48 (3), May-June, 144-148.

MINERS J.O., PENHALL R., ROBSON R.A., BIRKETT D.J. Comparison of paracetamol metabolism in young adults and elderly males. Eur J Clin Pharmacol, 1988, 35, 157-160.

MOFENSON H.C., CARACCIO T.R., NAWAZ H., STECKLER G. Acetaminophen induced Pancreatitis. Clin Toxicol, 1991, 29 (2), 223-230.

MULCAHY H.E., HEGARTY J.E. Paracetamol hepatotoxicity. Iri J Med Sci, 1993, 162 (1), 1-2.

MULTIMER D., NEUBERGER J. Acute liver failure: improving outcome despite a paucity of treatment options. Quarterly Journal of Medicine, 1993, 86 (7), Jul , 409-411.

NELSON S.D. Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. Semin Liver Dis, 1990, 10 (4), Nov, 267-278.

NIESINK J.M., DE VRIES J., HOLLINGER M.A. TOXICOLOGY: Principles and Applications. New York, CRC press, 1996. 1284p.

PATEL F. The fatal paracetamol dosage-how low can you go?. Med Sci Law, 1992, 32 (4), Oct, 303-310.

PENNA A., BUCHANAN N. Parcetamol poisoning in children and hepatotoxicity. Br J Clin Pharmacol, 1991, 32 (2), Aug, 143-149.

PEZZANO M., RICHARD C., LAMPL E., PELLETIER G., FABRE M., RIMAILHO A., AUZEPY P. Toxicité hépatique et rénale du paracétamol chez l'alcoolique chronique. La Presse Médicale, 1988, 17 (1), Janv., 21-24.

PILETTA P., PORCHET H.C., DAYER P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. Cin Pharmacol Ther, 1991, 49 (4), April, 350-354.

PRESCOTT L.F. Paracetamol overdosage: Pharmacological considerations and clinical management. Drugs, 1983, 25, 290-314.

PRESCOTT L.F. Paracetamol: a model for toxic injury mediated by the formation of active metabolites. Liver Cells and Drugs, 1988, 164, 153-160.

PRESCOTT L.F., DONOVAN J.W., JARVIE D.R., PROUDFOOT A.T. The disposition and kinetics of intraveinous N-Acetylcysteine in patients with paracetamol overdosage. Eur J Clin Pharmacol, 1989, 37, July;501-506.

REY C., AJZENBERG N., TCHERNIA G., ALVIN P., DREYFUS M. Insuffisance hépatocellulaire aiguë au paracétamol : faut-il prolonger la durée du traitement par la N-Acétylcystéine ?. Arch Pédiatr, 1995, 2, 662-665.

REYNARD K., RILEY A., WALKER B.E. Respiratory arrest after N-Acetylcysteine for paracetamol overdose. Lancet, 1992, 340(8820), 675.

ROBERTS W.O. Acetylcysteine in Paracetamol Poisoning. Lancet, 1990, 336 (8720), Oct, 948.

ROLBAND G.C., MARCUARD S.P. Cimetidine in the treatment of acetaminophen overdose. J Clin Gastroenterol, 1991, 13(1), Feb, 79-82.

ROSE S.R. Subtleties of managing acetaminophen poisoning. Am J Hosp Pharm, 1994, 51(24), Dec, 3065-3068.

RUMBLE R.H., ROBERTS M.S., DENTON M.J. Effects of posture and sleep on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) and its Metabolites. Clin Pharmacokinet, 1991, 20(2), 167-173.

SCHUELER L., HARPER J.L. Acetaminophen Toxicity: Report of Case and Review of the Literature. J Oral Maxillofac Surg, 1995, 53(10), Oct, 1208-1212.

SHANNON M., SALADINO R., Mac CARTY D., PARKER K.M., SCOTT L., BROWN G., VAUGHN P. Clinical evaluation of an acetaminophen meter for the rapid diagnosis of acetaminophen intoxication. Ann Emerg med, 1990, Oct, 1133-1136.

SHEINER P., DE MAJO W., LEVY G.A. Acetylcysteine and fulminant hepatic failure. Hepatology elsewhere, 1992, 15(3), 552-554.

SIEGERS C.P., LOESER W., GIESELMANN J., OLTMANNS D. Biliary and renal excretion of paracetamol in man. Pharmacology, 1984, 29, 301-303.

SMILKSTEIN M.J. A new loading dose for N-Acetylcysteine? The answer is no. Ann of Emerg Med, 1994, 24(3), Sept, 538-539

SMILKSTEIN M.J., BRONSTEIN A.C., LINDEN C., AUGENSTEIN W.L., KULIG K.W., RUMACK B.H. Acetaminophen overdose: A 48-Hour Intravenous N-Acetylcysteine Treatment Protocol. Ann Emerg Med, 1991, 20(10), Oct, 1058-1063.

SPEARMAN C.W., ROBSON S.C., KIRSCH R.E., PILLANS P. Paracetamol poisoning. SAMJ, 1993, 83, Nov, 825-826.

SPILLER H.A., KRENZELOK E.P., GRANDE G.A., SAFIR E.F., DIAMOND J.J. A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-Acetylcysteine in acetaminophen overdose. Ann Emerg Med, 1994, 23(3), Mars, 519-523.

STINE K.E., BROWN T.H.. Principles of Toxicology. London, CRC Press, 1996. 259p.

THOMAS S.H..L. Paracetamol poisoning. Pharmacol Ther, 1993, 60(1), Oct, 91-120.

TIGHE T.V., WALTER F.G. Delayed toxic acetaminophen level after initial four hour nontoxic level. Clinical Toxicology, 1994, 32(4), 431-434.

TOBIAS J.D., GREGORY D.F., DESHPANDE J.K. Ondansetron to prevent emesis following N-Acetylcysteine for acetaminophen intoxication. Pediatric Emergency Care, 1992, 8(6), Dec, 345-346.

VALE J.A., PROUDFOOT A.T. Paracetamol poisoning. Lancet, 1995, 346(8974), Aug, 547-552.

VAN VYVE T.H., HANTSON P., DECKERS O., MAHIEU P. Severe acetaminophen poisoning with favorable outcome after medical treatment: Report of 2 cases. Acta Clin Belg, 1993, 48(6), 392-396.

VIALLON A., LAFOND P., TARDY B., ZENI F., PAGE Y., BERTRAND J.C. Perfusion tardive de N-Acétylcystéine dans un cas d'intoxication au paracétamol vu au stade d'une hépatite fulminante. Thérapie, 1994, 49(2), Mar-Avril, 144-146

WALSON P.D., GROTH J.F. Acetaminophen Hepatotoxicity after a prolonged ingestion. Pediatrics, 1993, 91(5), May 1021-1022.

WARD S.J. Management of Paracetamol Poisoning. Lancet, 1995, 346(8984), Nov, 1236-1237.

WEBER M., GIFFARD R., RENAUD D. et coll. Intoxications aiguës par paracétamol : intérêt du traitement par N-Acétylcystéine intraveineuse. Pharmacologie Clinique et Thérapeutique, 1990, 29, 275-281.

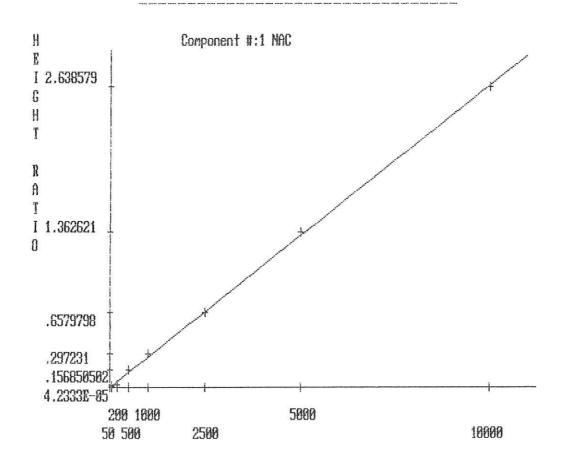
WHITCOMB D.C. Acetaminophen poisoning and liver function. The New England Journal of Medicine, 1994, 331(19), Nov, 1310-1312.

WINKLER E., HALKIN H. Paracetamol overdose in ISRAEL. Isr J Med Sci, 1992, 28(11), Nov, 811-812.

Annexes

Annexe N°1

Method NAC
Sample cafe
Operator
Run date 06-06-1997 08:01:33 version: 14
Printed on 06-06-1997 AT 08:02:05
Straight Line Fit forced through Origin.



SERVICE DE PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE

CHR LIMOGES

ADAPTATION DE POSOLOGIE

TEL: p.56140 ou 51076, Dr J.DEBORD

Page:

1

ID:

rug: Paractamol

Sex: Female Room: Age: 80 yr 8 mn 27 dy Physician: Birth: 30/11/1915 Outcome: eight: 5 ft 7 in = 170 cm Comment:

lbs kg Lean(kg) Dosing(kg) Date

eight: 132.3 60.0 59.9 59.9

al Doses: Date Time Dose Interval Doses Formulation dy/mo/yr hr mn mg hr

Oral 20/08/96 10:00 9999.0

| ug Conc. : | | Actual | Estimated Concentrations | | | | | | |
|------------|-------|--------|--------------------------|-----|--------|--------|------------|--|--|
| Date | | SDC | | Fit | | In: | itial | | |
| y/mo/yr | | mg/L | mg/L | T | ng/L | mg/L | mg/L | | |
| 0/08/96 | 11:45 | 605.5 | 553.18 | +/- | 593.48 | | +/- 241.03 | | |
| 0/08/96 | 14:00 | 504.6 | 490.13 | +/- | 581.41 | 202.85 | +/- 236.43 | | |
| 0/08/96 | 17:00 | 331.4 | 400.37 | +/- | 553.08 | 193.42 | +/- 232.51 | | |
| 0/08/96 | 20:00 | 262.1 | 315.67 | +/- | 516.51 | | +/- 226.9 | | |
| 1/08/96 | 00:00 | 228.3 | 213.45 | +/- | 449.62 | 163.73 | +/- 220.06 | | |
| 1/08/96 | 04:00 | 160.8 | 128.23 | +/- | 355.49 | | +/- 214.05 | | |
| 1/08/96 | 07:45 | 70.4 | 68.92 | +/- | 245.19 | 132.91 | +/- 208.92 | | |
| 1/08/96 | | 14.0 | 17.6 | +/- | 83.35 | | +/- 200.62 | | |
| 1/08/96 | 20:00 | 3.0 | 3.71 | +/- | 19.53 | | +/- 191.79 | | |
| 2/08/96 | 02:00 | 0.9 | 0.73 | +/- | 3.98 | | +/- 180.94 | | |
| i | | | | | | | | | |

rameter Estimates: One compartment nonlinear Date: 20/08/96 10:00

Bayesian

Sum of squares: 15.985

Vd : 0.274 +/- 0.0233 L/kg

ka multiplier: 2.56 +/- 4.27

Vmax : 10.9 +/- 0.956 mg/kg/hr

Km : 144.0 +/- 29.9 mg/L

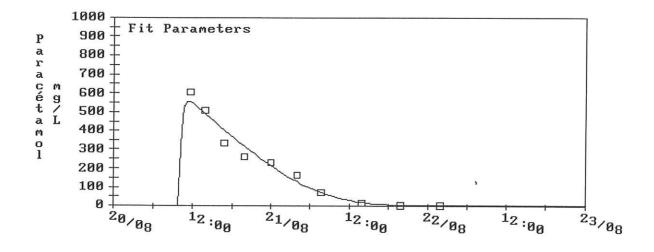
Total Vd : 16.4 L Ke : 1/hr

Lean weight: 59.9 kg Dosing weight: 59.9 kg Total weight: 60.0 kg

ID:

rug: Paractamol

Page: 2



SERVICE DE PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE CHR LIMOGES

ADAPTATION DE POSOLOGIE

TEL: p.56140 ou 51076, Dr J.DEBORD

ID:

rug: Actylcystine Page: 1

Sex: Female Room:
Age: 81 yr mn dy Physician:
Birth: Outcome:
leight: 4 ft 11 in = 150 cm Comment:

lbs kg Lean(kg) Dosing(kg) Date

'eight: 110.2 50.0 46.9 46.9

Time Doses: Duration Interval Date Rate Amount Doses dy/mo/yr hr mn minutes 'ormulation mg/hr hr mg 20/08/96 13:30 5 12000.0 1000.0 ctylcystine 20/08/96 13:35 1440 625.0 15000.0 ctylcystine 24.0 2

| ug Conc. | . : | Actual | | H | Estimat | ced Conc | entr | atio | ons | | |
|----------|-------|--------|----|-------|---------|----------|------|------|-------|-------|--|
| Date | Time | SDC | | | Fit | | | Ini | itial | | |
| .y/mo/yr | hr mn | mg/L | mo | I/L | mg/ | /L | mg/L | | mo | r/L | |
| 0/08/96 | 14:00 | 38.28 | | 43.25 | | | | | | 52.38 | |
| 0/08/96 | 17:00 | 43.3 | | | +/- | | | | +/- | | |
| 0/08/96 | 20:00 | 42.12 | | 45.15 | +/- | 2.19 | 63 | .56 | +/- | 63.09 | |
| 1/08/96 | 00:00 | 44.77 | | | +/- | | 63 | .5 | +/- | 63.48 | |
| 1/08/96 | 14:00 | 43.28 | | 45.2 | +/- | 2.24 | | | | 63.5 | |
| 2/08/96 | | 39.23 | * | 45.2 | +/- | 2.24 | 63 | .5 | +/- | 63.5 | |
| 2/08/96 | | 43.71 | | 45.2 | +/- | 2.24 | | | +/- | | |
| 2/08/96 | 14:00 | 43.73 | * | 35.12 | +/- | 2.43 | 47 | .43 | +/- | 62.81 | |
| 2/08/96 | 14:40 | 30.59 | * | 23.46 | +/- | 2.69 | 29 | .75 | +/- | 56.96 | |
| 2/08/96 | 15:00 | 16.76 | | 19.17 | +/- | 2.68 | | | +/- | | |
| 2/08/96 | 16:00 | 7.19 | | 10.47 | | 2.27 | | **** | 100 | 37.19 | |
| | | | | | 1.5 | | | | 190 | | |

rameter Estimates: One compartment linear Date : 22/08/96 13:34

Bayesian

Sum of squares: 13.9344

Vd: 0.487 +/- 0.0597 L/kg Cl: 4.92 +/- 0.243 mL/mn/kg

Total Vd : 22.8 L/hr
Total Cl : 13.8 L/hr
Ke : 0.605 1/hr

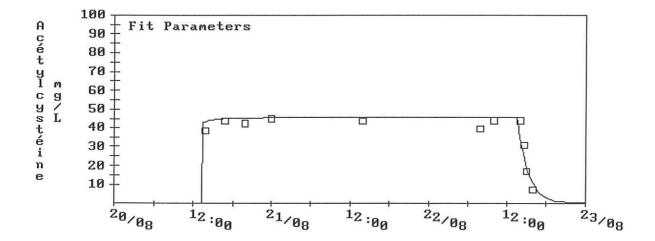
Ke: 0.605 1/hi
Half-life: 1.15 hr

Lean weight: 46.9 kg
Dosing weight: 46.9 kg
Total weight: 50.0 kg

ID: or

rug: Actylcystine

Page: 2



Page: 1

AnnexeN°6

ID: rug: Actylcystine Sex: Male Room:

23 yr Age: dy Physician: mn Birth: Outcome: eight: 5 ft 7 in = 170 cmComment:

lbs kg Lean (kg) Dosing (kg) Date

eight: 132.3 60.0 60.0 60.0

Doses: Time Duration Amount Interval Date Rate. Doses ormulation dy/mo/yr hr mn minutes mg/hr mg ctylcystine 23/09/96 00:30 5 14400.0 1200.0 1 ctylcystine 23/09/96 00:35 1440 750.0 18000.0 1

ug Conc. : Actual Estimated Concentrations Date Time SDC Fit Initial y/mo/yr hr mn mg/L mg/L mg/L mg/L mg/L 3/09/96 02:10 54.6 55.55 +/-10.45 61.25 +/-46.41 3/09/96 08:00 65.08 +/-64.4 10.03 59.55 +/- 59.35

rameter Estimates: One compartment linear Date: 24/09/96 00:34

Bayesian

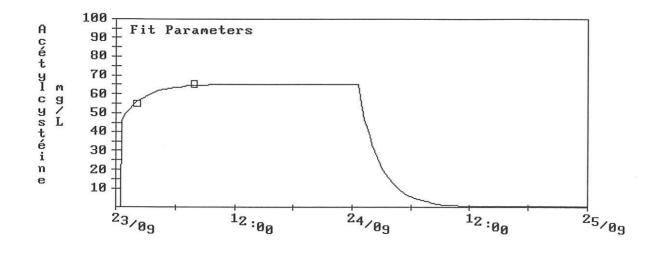
Sum of squares : 0.1547

> 0.429 + / -0.141 L/kq

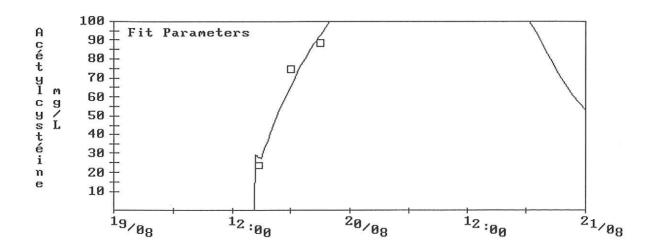
+/-Cl : 3.2 0.526 mL/mn/kg

Total Vd : 25.8 L Total Cl : L/hr 11.5 Ke: 0.447 1/hr Half-life : 1.55 hr

Lean weight : 60.0 kg Dosing weight : 60.0 kg Total weight : 60.0 kg



```
rug: Actylcystine
                                                                       Page:
                                                                              1
  Sex: Female
                                    Room:
        25 yr
                               Physician:
  Age:
                  mn
                        dy
Birth:
                                 Outcome:
eight: 5 \text{ ft} 7 in = 170 cm
                                 Comment:
                            Lean(kg)
                                           Dosing(kg)
         lbs
                                                          Date
                   kg
                              59.9
                                              59.9
eight: 176.4
                 80.0
                              Time
                                                                  Interval
Doses:
                      Date
                                     Duration
                                                  Rate
                                                         Amount
                                                                            Doses
ormulation
                    dy/mo/yr hr mn
                                                 mg/hr
                                      minutes
                                                                     hr
                                                             mg
                  19/08/96 14:20
                                           5 19200.0
                                                                              1
ctylcystine
                                                       1600.0
                  19/08/96 15:00
                                       1440 1000.0
                                                       24000.0
                                                                              1
ctylcystine
ug Conc. :
                   Actual
                                         Estimated Concentrations
        Time
                                          Fit
                                                             Initial
Date
                     SDC
                  mg/L
                                 mg/L
y/mo/yr hr mn
                                             mg/L
                                                        mg/L
                                                                    mg/L
9/08/96 14:50
                                   27.67 +/-
                                                          64.63 +/-
                                                                      48.56
                    23.61
                                               4.62
9/08/96 18:00
                    74.36
                                   65.38 +/-
                                               11.55
                                                          76.83 +/-
                                                                      67.89
9/08/96 21:00
                    88.46
                                   92.4
                                         +/-
                                               19.68
                                                          79.19 +/-
                                                                      77.34
                                                  Date: 20/08/96 15:00
rameter Estimates: One compartment linear
                                 Bayesian
     Sum of squares :
                         3.5863
                         0.916 +/-
                                      0.16
                                               L/kg
                  Cl:
                         1.77
                               +/-
                                      0.863
                                               mL/mn/kg
           Total Vd:
                        54.8
                                               L
                                               L/hr
           Total Cl:
                         6.35
                                               1/hr
                  Ke:
                         0.116
                         5.98
          Half-life:
                                               hr
        Lean weight:
                        59.9
                                kg
      Dosing weight :
                                kg
                        59.9
       Total weight:
                        80.0
                                kg
```

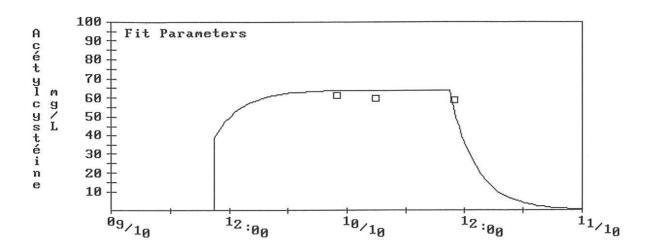


Page.

AnnexeN°8

rug: Actylcystine

```
Sex: Male
                                     Room:
                                Physician:
 Age:
        25 yr
                  mn
                         dy
                                  Outcome:
Birth:
eight: 5 \text{ ft} 7 \text{ in} = 170 \text{ cm}
                                  Comment:
                            Lean(kg)
                                            Dosing(kg)
                                                           Date
         lbs
                   kg
                                               64.2
                 70.0
                               64.2
eight: 154.3
                                                                   Interval
                                                                              Doses
Doses:
                      Date
                              Time
                                      Duration
                                                   Rate
                                                          Amount
                                       minutes
                                                  mg/hr
                                                              mg
                                                                      hr
ormulation
                    dy/mo/yr hr mn
                                                        1400.0
                                            5 16800.0
                  09/10/96 10:30
ctylcystine
                  09/10/96 10:35
                                                                                1
                                               875.0
                                                        21000.0
ctylcystine
                                        1440
                                                                                2
                                               875.0
                                                        7000.0
                  10/10/96 10:35
                                          480
ctylcystine
                                          Estimated Concentrations
                   Actual
ug Conc. :
        Time
                     SDC
Date
                                                         mg/L
                                                                     mg/L
y/mo/yr hr mn
                  mg/L
                                  mg/L
                                              mg/L
                                                           64.89 +/-
9/10/96 23:00
                    60.79
                                    63.28 +/-
                                                 5.79
                                                                        64.89
0/10/96 03:00
                    59.49
                                    63.46 +/-
                                                 5.82
                                                           64.89 +/-
                                                                        64.89
0/10/96 11:00
                                    54.17 +/-
                                                 8.56
                                                           48.47 +/-
                                                                        64.19
                    58.29
                                                   Date: 10/10/96 10:34
rameter Estimates: One compartment linear
                                  Bayesian
                          0.8954
     Sum of squares :
                          0.563 + / -
                                       0.414
                                                L/kg
                  Vd:
                  Cl :
                                                mL/mn/kg
                          3.58
                                +/-
                                       0.33
            Total Vd:
                         36.1
                                                L
                                                L/hr
            Total Cl:
                         13.8
                                                1/hr
                  Ke:
                          0.381
                                                hr
          Half-life:
                          1.82
        Lean weight :
                         64.2
                                 kg
      Dosing weight :
                         64.2
                                kg
       Total weight:
                         70.0
                                kg
```

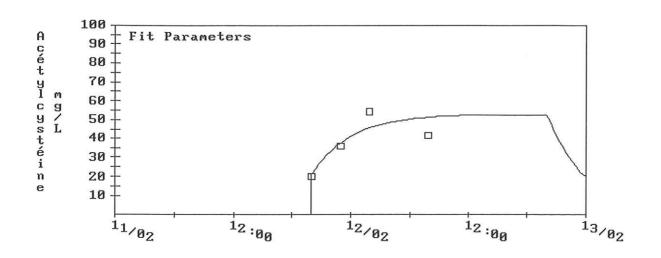


Total weight:

60.0

kg

```
rug: Actylcystine
                                                                        Page:
                                                                               1
  Sex: Male
                                     Room:
                               Physician:
  Age:
        22 yr
                  mn
                         dy
Birth:
                                 Outcome:
eight: 5 \text{ ft} 7 in = 170 cm
                                 Comment:
                                           Dosing (kg)
         lbs
                            Lean (kg)
                                                          Date
                   kg
                              60.0
                                              60.0
eight: 132.3
                 60.0
Doses:
                      Date
                              Time
                                      Duration
                                                         Amount
                                                                  Interval
                                                   Rate
                                                                             Doses
ormulation
                    dy/mo/yr hr mn
                                      minutes
                                                  mg/hr
                                                                     hr
                                                              mg
                  11/02/96 20:00
ctylcystine
                                           5 14400.0
                                                       1200.0
                                                                               1
ctylcystine
                  11/02/96 20:05
                                        1440
                                              750.0
                                                       18000.0
                                                                               1
ug Conc. :
                   Actual
                                         Estimated Concentrations
Date
        Time
                     SDC
y/mo/yr hr mn
                                                        mg/L
                  mg/L
                                 mg/L
                                             mg/L
                                                                    mg/L
1/02/96 20:05
                                                          64.76 +/-
                                   20.98 +/-
                    19.58
                                                 3.04
                                                                      62.92
1/02/96 23:00
                                   37.43 + / -
                                                          60.2
                    35.82
                                                 3.9
                                                                 +/-
                                                                      53.85
2/02/96 02:00
                    54.14
                                   45.47 +/-
                                                4.94
                                                          59.61 +/-
                                                                      58.96
2/02/96 08:00
                    41.48
                                   51.02 +/-
                                                 6.66
                                                          59.53 +/-
                                                                      59.52
rameter Estimates: One compartment linear
                                                   Date: 12/02/96 20:04
                                 Bayesian
     Sum of squares :
                         4.7773
                         0.943 + / -
                                       0.138
                                               L/kq
                  Cl:
                         3.96
                                +/-
                                       0.578
                                               mL/mn/kg
           Total Vd:
                        56.6
                                               L
           Total Cl:
                        14.3
                                               L/hr
                                               1/hr
                  Ke:
                         0.252
          Half-life:
                         2.75
                                               hr
        Lean weight :
                        60.0
                                kg
      Dosing weight :
                        60.0
                                kg
```



```
rug: Actylcystine
                                                                        Page: 1
  Sex: Male
                                     Room:
  Age:
        27 yr
                  mn
                         dy
                               Physician:
Birth:
                                 Outcome:
eight: 5 \text{ ft} 7 in = 170 cm
                                 Comment:
         lbs
                   kg
                            Lean(kg)
                                           Dosing(kg)
                                                          Date
eight: 165.3
                 75.0
                                              64.2
                              64.2
                              Time
 Doses:
                      Date
                                      Duration
                                                   Rate
                                                         Amount
                                                                  Interval
                                                  mg/hr
ormulation
                    dy/mo/yr hr mn
                                       minutes
                                                                     hr
                                                              mg
                  22/04/96 11:00
                                        1440
                                              937.5
                                                       22500.0
ctylcystine
                                                                               1
                                         Estimated Concentrations
ug Conc. :
                   Actual
                     SDC
                                          Fit
                                                              Initial
Date
        Time
                                                        mg/L
y/mo/yr hr mn
                  mg/L
                                 mg/L
                                             mg/L
                                                                    mg/L
2/04/96 12:20
                    41.29
                                   33.45 +/-
                                                 2.36
                                                          42.19 +/-
                                                                      30.48
2/04/96 16:00
                                   81.95 +/-
                    31.7
                                                4.12
                                                          67.43 +/-
                                                                      60.53
3/04/96 08:00
                                  110.21 +/-
                                                 6.33
                                                          69.53 +/-
                                                                      69.53
                    19.61
3/04/96 16:00
                    31.11
                                                           2.1
                                                                      11.97
                                   28.6
                                          +/-
                                                5.07
                                                                 +/-
                                                   Date: 23/04/96 11:00
rameter Estimates: One compartment linear
                               Non-Bayesian
     Sum of squares :
                         49.527
                          0.489 + / -
                  Vd:
                                       0.041
                                               L/kg
                  C1 :
                          2.2
                                +/-
                                       0.129
                                               mL/mn/kg
           Total Vd:
                         31.4
                                               L
                                               L/hr
           Total Cl:
                         8.48
                                               1/hr
                  Ke:
                          0.27
          Half-life:
                         2.57
                                               hr
        Lean weight :
                        64.2
                                kg
      Dosing weight :
                         64.2
                                kq
       Total weight :
                         75.0
                                kq
```

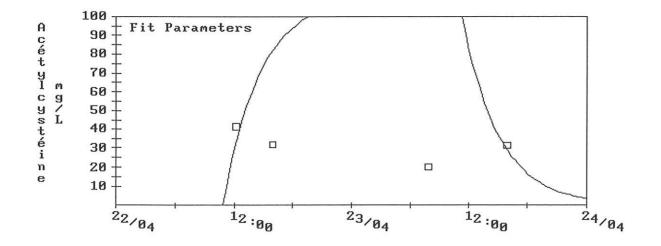


TABLE DES MATIERES

| PLAN | 1 |
|--|----|
| INTRODUCTION | 4 |
| L LE PARACETAMOL | 6 |
| I.A. GENERALITES | 6 |
| I.B. HISTORIQUE | |
| I.C. STRUCTURE CHIMIQUE | |
| I.D. PRESENTATION | |
| I.D.1. PARACETAMOL SEUL | 10 |
| I.D.2. PARACETAMOL EN ASSOCIATION | 11 |
| I.E. PHARMACOCINETIQUE | |
| I.E.1.1. Modalités de l'absorption digestive | |
| I.E.1.2. Facteurs modifiant l'absorption digestive. | 17 |
| I.E.1.3. biodisponibilité | |
| I.E.2. DISTRIBUTION | 18 |
| I.E.2.1. Fixation aux protéines plasmatiques | 18 |
| I.E.2.2. Diffusion tissulaire. | 18 |
| I.E.2.3. Volume de distribution | 19 |
| I.E.3. METABOLISME | |
| I.E.4. ELIMINATION | 21 |
| I.E.4.1. Excrétion rénale du produit inchangé | 21 |
| I.E.4.2. Autres voies d'excrétion. | |
| I.E.4.3. Excretion des métabolites | |
| I.E.4.4. Clairance | |
| I.F. PHARMACODYNAMIE I.G. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION | 23 |
| | |
| I.H. INFLUENCE DE L'AGE ET DU SEXE | |
| I.I. PARACETAMOL ET GYNECO-OBSTETRIQUE | |
| I.J. INCIDENTS ET ACCIDENTS. | |
| I.K. CONTRE-INDICATIONS | 28 |
| II. L'INTOXICATION AIGUE PAR LE PARACETAMOL | 29 |
| II.A. HISTORIQUE-GENERALITES | |
| II.A. IIISTORIQUE-GENERALITES | 29 |
| II.B. ORIGINE DE L'INTOXICATION, CHOIX DU TOXIQUE | |
| II.C. TOXICOCINETIQUE | |
| II.C. 1. ABSORPTION | |
| II.C.1.1. Facteurs modifiant l'absorption digestive | |
| II.C.2. DISTRIBUTION | |
| II.C.2.1. Fixation aux protéines plasmatiques | |
| II.C.2.2. Facteurs de variations | |
| II.C.3. BIOTRANSFORMATIONS. | |
| II.C.3.1. Rôle du glutathion dans la détoxication (JOSEPHY P.D., 1997; STINE K.E. et BROWN T.H., 1996) | |
| II.C.3.1.1. Introduction | |
| II.C.3.1.2. Biosynthèse du glutathion | |
| II.C.3.1.3. Fonctions biologiques du GSH | 38 |
| II.C.3.1.4. Les glutathions-transférases. | 38 |
| II.C.3.1.5. Fonction de détoxication du glutathion | 39 |
| II.C.4. ELIMINATION | |
| II.C.4.1. Clairance | |
| II.D. TOXICODYNAMIE | |
| II.D.1. MECANISME D'ACTION TOXIQUE | |
| II.D.2. RELATIONS DOSE-EFFETS | |

| II.D.3. EVALUATION DU RISQUE HEPATOTOXIQUE | |
|---|----|
| II.D.4. TECHNIQUES DE DOSAGE | |
| II.D.5. ORGANES CIBLES | 40 |
| II.D.5.1. Hépatotoxicité | 46 |
| II.D.5.2. Néphrotoxicité | 46 |
| II.D.5.3. Cardiotoxicité | 47 |
| II.D.5.4. Pancréatite | 47 |
| II.D.6. FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICODYNAMIE | 47 |
| II.E. L'INTOXICATION AIGUE : ASPECTS CLINIQUES | 50 |
| II.E.1. INTRODUCTION | 50 |
| II.E.1.1. Signes cliniques | |
| II.E.1.2. Signes biologiques | 51 |
| II.E.2. FORMES CLINIQUES | 52 |
| II.E.2.1. Formes mineures | 52 |
| II.E.2.2. Formes moyennes | 52 |
| II.E.2.3. Formes graves | 53 |
| II.E.3. ELEMENTS DE SURVEILLANCE | 55 |
| II.E.4. CAS PARTICULIERS | |
| II.E.4.1. Chez l'enfant | |
| II.E.4.2. Chez la femme enceinte | 56 |
| II.E.4.3. Surdosage prolongé | 57 |
| II.E.5. FACTEURS PRONOSTIQUES | |
| II.E.6. EVOLUTION | 58 |
| III. TRAITEMENT DE L'INTOXICATION AIGUE AU PARACETAMOL | 59 |
| III.A. INTRODUCTION-PRINCIPES GENERAUX | 59 |
| III.B. MOYENS THERAPEUTIQUES | |
| III.B. I. TRAITEMENT EVACUATEUR | 62 |
| III.B.2. EPURATION DIGESTIVE | 63 |
| III.B.3. ANTIDOTES | 64 |
| III.B.3.1. Introduction | |
| III.B.3.2. La pénicillamine | |
| III.B.3.3. La cystéamine | 65 |
| III.B.3.4. La méthionine. | |
| III.B.3.5. La cimétidine | |
| III.B.3.6. La N.A.C | |
| III.B.3.6.1. Introduction | |
| III.B.3.6.2. Protocole per os | |
| III.B.3.6.2.1 Description III.B.3.6.2.2 Avantages | 67 |
| III.B.3.6.2.3 Inconvénients | |
| III.B.3.6.3. Protocoles IV. | |
| III.B.3.6.3.1 Description. | |
| III.B.3.6.3.2 Avantages | |
| III.B.3.6.3.3 Inconvénients | 71 |
| III.B.3.6.4. Conclusion sur les protocoles actuels de N.A.C. | 72 |
| III.B.3.7. Conclusion sur les antidotes | 73 |
| III.B.4. TRANSPLANTATION HEPATIQUE | |
| III.C. CONCLUSION | 75 |
| IV. ETUDE D'UN NOUVEAU PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DE LA N.A.C I.V | 77 |
| | |
| IV.A. INTRODUCTIONIV.B. LA N.A.C | |
| IV.B.1. HISTORIQUE-GENERALITES | |
| IV.B.1.1 Propriétés | |
| IV.B.2. PHARMACOCINETIQUE | 21 |
| IV.B.2.1. Distribution | |
| IV.B.2.1.1. Fixation aux protéines plasmatiques | |
| IV.B.2.1.2. Facteurs de variation | |
| IV.B.2.2. Biotransformations | |
| IV.B.2.3. Elimination. | 84 |

| IV.B.2.3.1. Excrétion rénale du produit inchangé | 84 |
|---|-----|
| IV.B.2.3.2. Autres voies d'excrétion | |
| IV.B.2.3.3. Clairance | 84 |
| IV.C. NOUVEAU PROTOCOLE DE TRAITEMENT PROPOSE | 85 |
| IV.C.1. HISTORIQUE-GENERALITES | |
| IV.C.2. CHOIX DE LA VOIE D'APPORT | 87 |
| IV.C.3. CHOIX DU MOMENT DE L'APPORT | 88 |
| IV.C.4. LE PROTOCOLE | |
| IV.C.5. VERIFICATION DES TAUX DE N.A.C REALISES A PARTIR DU PROTOCOLE | 90 |
| IV.C.6. METHODE DE DOSAGE DE LA N.A.C | |
| IV.C.6.1. Principe | 91 |
| IV.C.6.2. Matériel et méthode. | 92 |
| IV.C.6.3. Performance de la technique | 93 |
| IV.C.7. PHARMACOCINETIQUÉ | |
| IV.D. CAS CLINIQUES | |
| IV.D.1. CAS №1 | |
| IV.D.2. CAS №2 | |
| IV.D.3. CAS №3 | |
| IV.D.4. CAS №4 | |
| IV.D.5. CAS N°5 | |
| IV.D.6. CAS N°6 | |
| IV.D.7. CAS N°7 | |
| IV.E. DONNEES CINETIQUES DES CAS N°1, N°2, N°4, N°5 | 112 |
| IV.F. DISCUSSION | |
| IV.F.1. COMMENTAIRE DES CAS | 112 |
| IV.F.1.1. Premier cas | |
| IV.F.1.2. Deuxième cas | |
| IV.F.1.3. Troisième cas | |
| IV.F.1.4. Quatrième cas | |
| IV.F.1.5. Cinquième cas | |
| IV.F.1.6. Sixième cas | 118 |
| IV.F.1.7. Septième cas | 119 |
| IV.F.2. CONSIDERATIONS GENERALES | 119 |
| IV.F.2.1. A propos de la prise en charge | 119 |
| IV.F.2.2. A propos des modalités du protocole | 121 |
| IV.F.2.3. A propos de l'efficacité de la méthode | 122 |
| IV.F.2.4. Algorhytme de prise en charge | 124 |
| V. CONCLUSION | 125 |
| BIBLIOGRAPHIE | 127 |
| ANNEXES | 132 |
| | |
| TABLE DES MATIERES | 141 |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER Nº 35

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

ROUSSANNE (Pascal). — L'intoxication aiguë par le paracétamol. — f.; ill.; tabl.; 30 cm. (Thèse : Méd.; Limoges; 1997).

RESUME:

Le paracétamol est devenu progressivement l'antalgique-antipyrétique le plus utilisé dans le monde, et ce en quelques décennies.

Parallèlement, on observe une croissance du nombre des intoxications aiguës. Le risque majeur résulte en l'atteinte des protéines cellulaires hépatiques par un intermédiaire électrophile : la N-acétyl-para-benzo-quinone imine

Les mécanismes de détoxification font appel à la conjugaison par le glutathion. Toutefois, en cas d'ingestion de doses importantes de paracétamol, la déplétion des réserves hépatiques en glutathion favorise l'action toxique.

L'apport précoce de N-acétylcystéine dès l'étape pré-hospitalière, en présence de toute suspicion d'intoxication par le paracétamol, est préconisé par voie intraveineuse. De nouvelles modalités d'apport ont été élaborées à partir de données connues de la pharmacocinétique de la N-acétylcystéine.

Ce nouveau protocole d'administration a été mis en œuvre, assorti de mesures de la cinétique sérique du paracétamol et de la N-acétylcystéine.

Ainsi ont pu être vérifiées, d'une part l'efficacité, et d'autre part l'innocuité de cette nouvelle modalité d'apport.

MOTS-CLES:

- Paracétamol.
- Intoxication aiguë.
- N-acétylcystéine.
- Modalités d'apport.
- Pharmacocinétique.

JURY: Président

Monsieur le Professeur DUMONT.

Juges

Monsieur le Professeur PIVA.

Monsieur le Professeur SAUTEREAU.

Monsieur le Docteur DEBORD.

Membres invités :

Monsieur le Docteur BRULÉ.

Monsieur le Docteur MARQUET.